UNIVERSITE DE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE — COCHIN - PORT-ROYAL

ANNÉE 1971 1972 THÈSE N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Béatrice VIRIOT

Née le 22 mai 1947, à Paris-VI

Présentée et soutenue publiquement le 1972

TRAITEMENT DU PRURIT DES ICTERIQUES PAR LA CHOLESTYRAMINE

Président : M. CACHIN, Professeur

PARIS — 1971

UNIVERSITE DE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE — COCHIN - PORT-ROYAL

ANNÉE 1971 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Béatrice VIRIOT

Née le 22 mai 1947, à Paris-VI

Présentée et soutenue publiquement le 197

TRAITEMENT DU PRURIT DES ICTERIQUES PAR LA CHOLESTYRAMINE

Président : M. CACHIN, Professeur

PARIS — 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FAMILLE

Avec ma reconnaissance et toute
mon affection.
je dédie cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CACHIN

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici mes plus sincères remerciements.

A TOUS MES MAITRES D'EXTERNAT

ET MES MAITRES DE STAGE.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ESPIE
Directeur du Service Médical
Français des Laboratoires
Merck Sharp et Dohme

Qui a bien voulu m'apporter son aide en mettant à ma disposition une large documentation.

TRAITEMENT DU PRURIT DES ICTERIQUES PAR LA

-:-:-:

T A B L E D E S M A T I E R E S

-:-

	Pages
INTRODUCTION	1
I - PRURIT	2
A. Hypothèse sur le mécanisme d'action du prurit	2
B. Traitements utilisés jusqu'à présent excepté la cholestyramine	5
II - CHOLESTYRAMINE	7
A. Composition	7
B. Mécanisme d'action	7
C. Tolérance	9
D. Prescription	10
III - INDICATIONS	12
A. Les cholestases intrahépatiques prolongées	12
1. Les hépatites chroniques cholostatiques	12
2. Les cirrhoses biliaires primitives	12
3. Les cholestases intrahépatiques récidivantes	13
4. Les cholestases intrahépatiques chroniques familiales	14
5. Les ictères idiopathiques récidivants de la grossesse	14
B. Les cholestases incomplètes extra-hépatiques non opérées	15
Cas Particulier - Atrésie des voies biliaires	15

Pages

IV - D I S C U S S I O N 16

A. Action sur le Prurit 16
B. Action sur la Cholémie - la Cholalémie 16
C. Action sur la Cholestérolémie 19
D. Action sur la Lipidémie 20
E. Action sur les Effets par traitement prolongé 21

1. sur le métabolisme du calcium 21
2. sur l'absorption des lipides, la diarrhée, la constipation 22

V - E T U D E C L I N I Q U E 24

A. Observations 24
B. Résultats 54

CONCLUSION 56

BIBLIOGRAPHIE 58

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Le prurit est un symptôme présent dans le plus grand nombre de cas de rétention biliaire. C'est le principal signe dont les malades se plaignent : le prurit les épuise à la fois physiquement et nerveusement.

Le médecin fut longtemps démuni devant ce tableau : les diverses thérapeutiques prescrites permettaient d'obtenir dans les cas les meilleurs une sédation partielle et temporaire, mais parfois au prix de l'aggravation de la maladie.

La cholestyramine, expérimentée aux Etats-Unis et introduite depuis quelques années en France, fait naître l'espoir de pouvoir combattre efficacement le prurit et par là même soulager ces malades atteints pour la plupart de maladie de longue durée.

Dans un premier temps nous allons exposer le mécanisme du prurit et ses thérapeutiques classiques, la composition, le mode d'action, la tolérance et les indications de la cholestyramine.

Dans un deuxième temps nous étudierons les résultats cliniques et biologiques obtenus au cours de ce traitement à travers les observations consignées dans la littérature et quelques observations personnelles.

I - LE PRURIT

-:-:-:-:-:-:-:-

Nous allons exposer dans ce chapitre les diverses hypothèses proposées pour expliquer le mécanisme du prurit qui accompagne les rétentions biliaires, ainsi que les thérapeutiques utilisées jusqu'à présent.

A l'examen clinique, on retrouve un prurit généralisé, parfois très violent avec lésions de grattage, générateur d'insomnies, épuisant le malade et pouvant conduire à des états dépressifs graves. Il est contemporain de l'ictère ou le précède parfois d'un assez long laps de temps.

A - HYPOTHESES SUR LE MECANISME D'ACTION DU PRURIT :

On note une diminution du prurit lors :
- de la levée de l'obstacle
- de la destruction des hépatocytes
- de la dérivation par drainage externe de la bile, en débloquant suffisamment les voies biliaires.

Une première constatation s'impose : le prurit est dû à une substance retenue dans le sang lors de la rétention biliaire et fabriquée par les hépatocytes.
On a pensé :

- aux pigments biliaires : mais on n'a pas retrouvé de relation nette entre la cholémie et le prurit.

- aux acides biliaires : dérivés du cholestérol, donnant par conjugaison dans la cellule hépatique les sels biliaires, éliminés dans la bile, réabsorbés dans la circulation portale grâce au cycle entérohépatique avec une excrétion fécale très faible et un taux sanguin minime (7). Le pool d'acides biliaires est presqu'entièrement contenu dans la circulation entérohépatique. Le taux sanguin mesuré par spectrophotométrie donne (5) :

(...) se reporter à la bibliographie.

- acide trihydroxylé 0 à 3,5 µg/ml.
- acide dihydroxylé 0 à 1,9 µg/ml.
- acide total 0 à 5,5 µg/ml.

0,8 g d'acides biliaires sont synthétisés en 24 h (31). Ils entrent dans un pool de 3 à 5 g circulant à travers l'arbre biliaire, l'intestin grêle, le caecum, la veine porte.

Environ 0,8 g d'acides biliaires sont éliminés dans les selles, soit une quantité à peu près égale à celle qui est synthétisée.

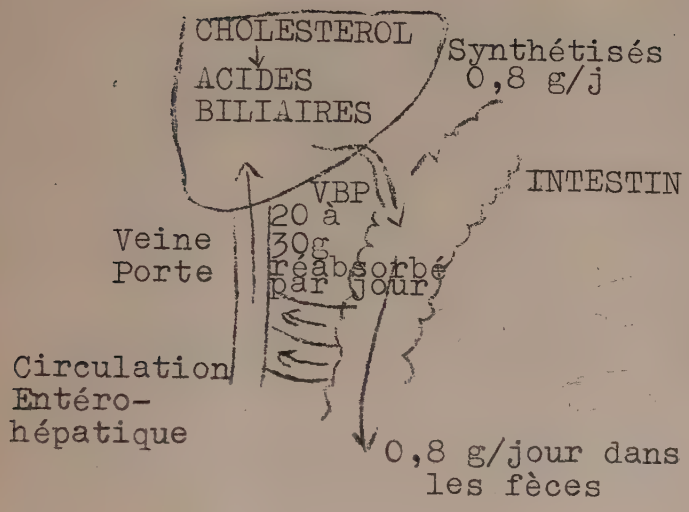
Dans les obstructions biliaires partielles, on note une élévation du taux des acides biliaires sériques de 10 à 20 fois le taux normal.

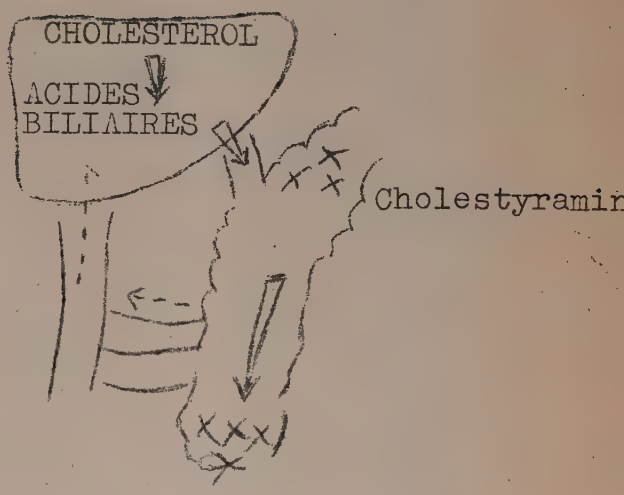
Le drainage externe brise le cycle entérohépatique et empêche la réabsorption de la faible quantité de bile qui est tout de même excrétée.

La cholestyramine, résine échangeuse d'anions fortement basiques, en formant un complexe non absorbable dans l'intestin avec les acides biliaires, réalise de la même façon une rupture du cycle entérohépatique : lors de son emploi, on voit le prurit des rétentions biliaires incomplètes diminuer ou disparaître (12 et voir Schéma page suivante).

Les études théoriques et chimiques menées à ce sujet ont permis (comme nous le verrons ultérieurement) d'attribuer un rôle important aux acides biliaires dans le prurit; mais on n'a pas pu établir de relation de cause à effet entre le taux sanguin des acides biliaires et le prurit.

Le temps de latence qui sépare l'administration de la résine et la diminution du prurit, ainsi que l'arrêt de la résine


CHOLESTEROL
ACIDES BILIAIRES
Synthétisés 0,8 g/j
INTESTIN
VBP
20 à 30g réabsorbé par jour
Veine Porte
Circulation Entéro-hépatique
0,8 g/jour dans les fèces


CHOLESTEROL
ACIDES BILIAIRES
Cholestyramin

et la reprise du prurit, a fait envisager que ce n'est pas le taux sanguin d'acides biliaires mais l'accumulation de ces mêmes acides dans la peau et les tissus adjacents qui serait responsable du prurit. On sait en effet qu'expérimentalement les sels biliaires injectés dans le sang disparaissent très rapidement par diffusion dans les liquides extracellulaires et par fixation dans les tissus, ce qui explique qu'il n'y ait pas de comparaison significative entre les augmentations de la cholémie et de la cholalémie lors des syndromes rétentionnels.

Par ailleurs Datta et ses collaborateurs émettent l'hypothèse que la résine pourrait intervenir autrement qu'en soustrayant les acides biliaires de la circulation (12). La sédation du prurit pourrait être un effet indirect de la modification du métabolisme des acides biliaires; on peut envisager qu'une autre substance, de nature stéroïde (car on note souvent une hypolipidémie et une augmentation de l'excrétion fécale des stéroïdes) est éliminée de l'organisme.

B - TRAITEMENT UTILISE JUSQU'A PRESENT (excepté la cholestyramine

La dérivation par drainage externe ne peut être envisagée comme un traitement de longue durée.

Les antipruritiques oraux (19) ont une action très aléatoire.

Citons :

1 - Les antihistaminiques :

Dexchlorphéninamine (Polaramine)	:	8 à 12 mg par jour.
Prométhazine (Phénergan)	:	0,5 à 1,5 cg par jour.
Dibenzopipéridine (Périactine)	:	12 à 16 mg par jour

2 - Les stéroïdes anabolisants :

ils sont efficaces sur le prurit, mais ils s'accompagnent

généralement d'une recrudescence de l'ictère (chez l'homme sain on observe un léger syndrome cholostatique avec rétention de la B.S.P. et survenue d'ictères accidentels). En raison de ces effets secondaires, on a essayé les traitements discontinus (on n'a pas retrouvé d'études statistiques sur le résultat de tel traitement).

On emploie :

La méthyltestostérone : 25 mg en prise sublinguale par jour

La noréthandrolone : 20 à 30 mg par jour ou sous forme retard.

3 - Les barbituriques (47) :

en particulier le phénobarbital qui, théoriquement, stimule l'activité des cellules hépatiques et augmente la conjugaison de la bilirubine, donc augmente le flux de bile. Mais son utilisation est peu indiquée sur un foie lésé.

4 - Les régimes riches en acides gras non saturés (acides linoléiques) :

huile de Safran (72 % d'acide linoléique)

huile de maïs (50 % d'acide linoléique)

ils donnent de bons résultats cliniques, mais l'amélioration biologique est inconstante et la stéatorrhée est massive. Leur action antiprurigineuse semble devoir être liée à leur effet sur le cycle des acides biliaires : de tels régimes accroissent l'excrétion fécale des acides biliaires, mais le mécanisme n'en a pas été montré clairement.

II - LA CHOLESTYRAMINE

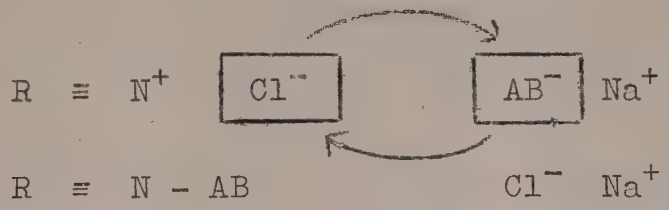
A - COMPOSITION

La cholestyramine est un chlorure d'une résine échangeuse d'anions basiques : c'est un haut polymère composé d'un squelette de polystyrène sur lequel sont greffés des groupements ammonium quaternaire. Ces groupements lui confèrent la propriété d'échangeur d'ions.

Elle n'est pas soluble dans l'eau et n'est pas hydrolysée par les enzymes digestifs donc n'est pas absorbée dans le tube digestif.

B - MECANISME D'ACTION

Le chlorure, lié aux groupements ammonium quaternaire de la résine, peut être remplacé par d'autres anions et en particulier par ceux qui ont une plus grande affinité pour la résine que l'anion chlore. Les acides biliaires réalisent des liaisons fortes avec la résine. Si $R \equiv N^+ Cl^-$ est le chlorure de la résine et AB^-Na^+ le sel de sodium d'acide biliaire, on a la réaction :



Ceci a été montré in vitro :

on met de la cholestyramine en présence d'une quantité donnée d'acides biliaires (ici 4 mg de cholate de sodium) et on dose la quantité d'acides biliaires liés à la résine (voir Fig. 1).

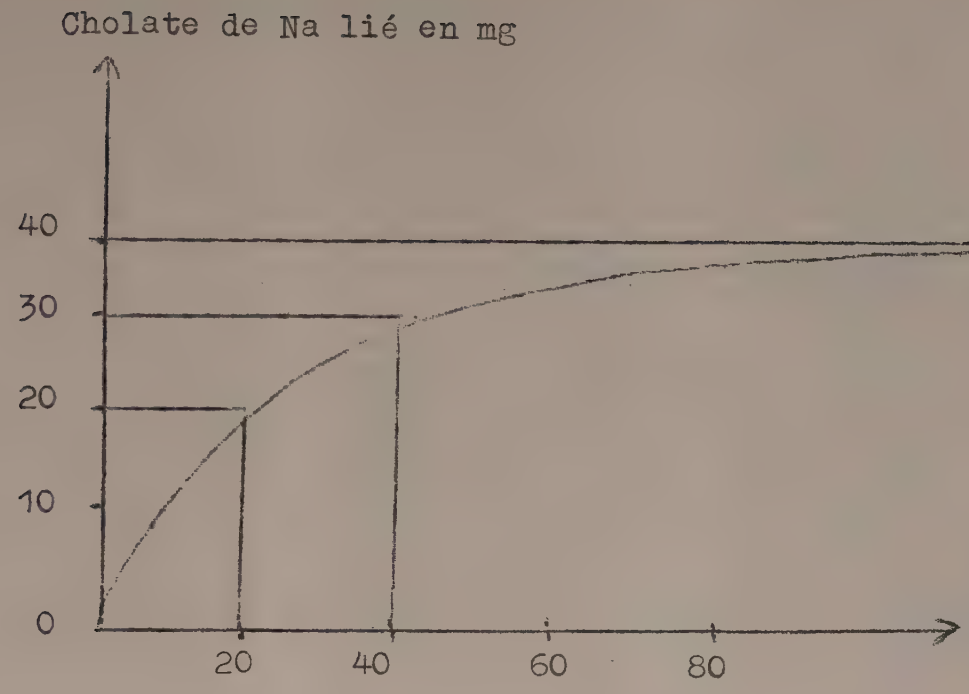


Fig. 1

et in vitro :

chez des rats mis à un régime contenant du cholate de sodium (0,25 %, 0,5 %, 1 % du régime selon les groupes) et du cholestérol (1 % du régime) on voit s'élever le taux du cholestérol plasmatique car une augmentation du taux des sels biliaires alimentaires entraîne une augmentation du taux de cholestérol absorbé dans l'intestin, donc une augmentation du taux plasmatique.

On ajoute au régime des groupes choisis pour l'expérience 1 % de cholestyramine : on observe alors un freinage de l'augmentation du taux de la cholestérolémie (voir Fig. 2). La diminution du cholestérol permet de mesurer in vivo le taux de liaison des cholates de sodium par la résine.

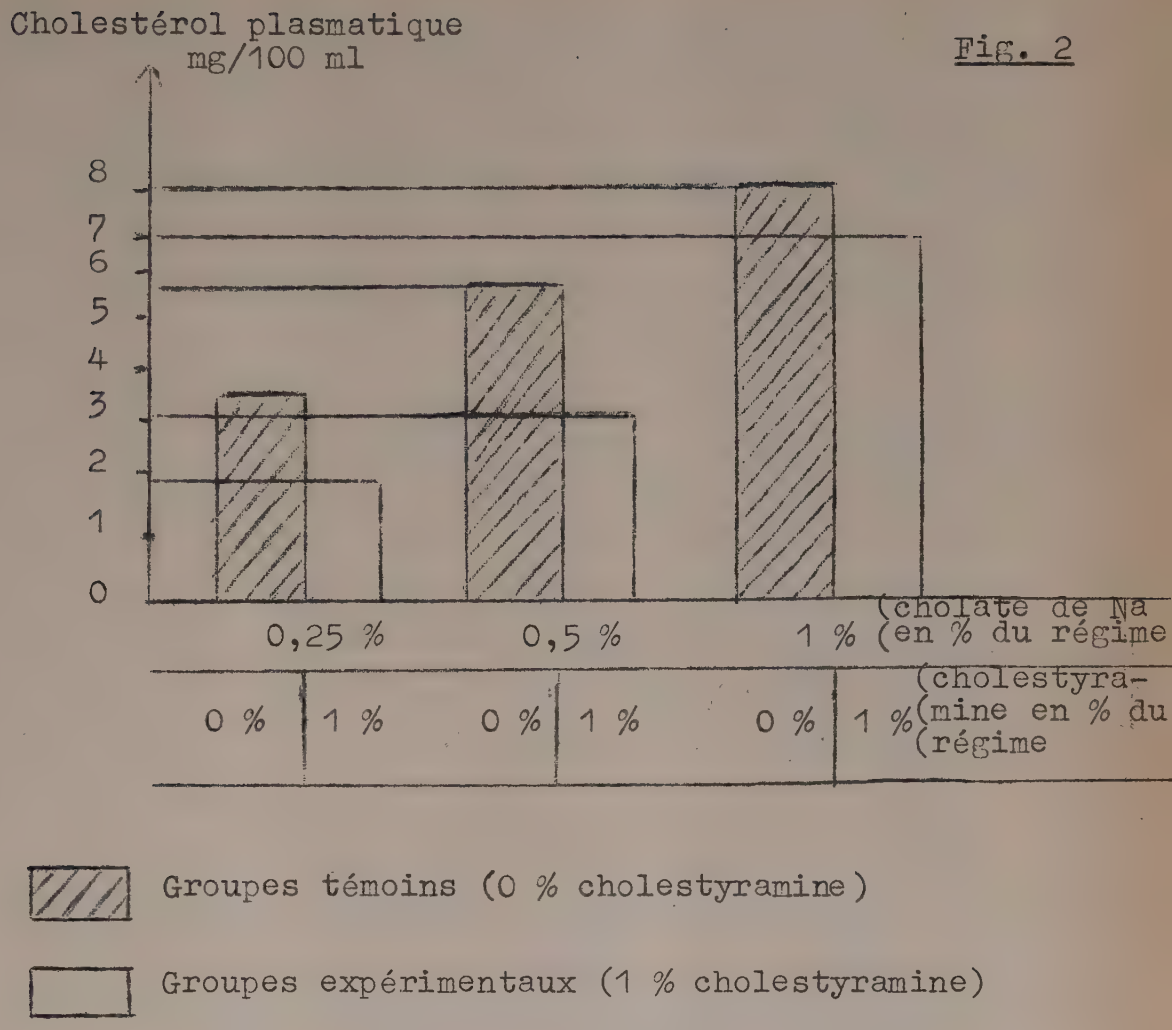


Fig. 2

Par ailleurs en mesurant l'excrétion fécale des acides biliaires on note une élimination 3 à 7 fois plus grande durant la période d'administration de la résine.

C - TOLERANCE

Lors de l'expérimentation (où la dose de résine utilisée est dix fois plus grande que la dose habituelle chez l'homme) pour juger de la toxicité du produit, les seules complications retenues sont d'ordre nutritionnel.

Chez les rats et les chiens bien que la résine soit employée à des doses très élevées, on n'a observé aucune manifestation toxique ni modification aux explorations biologiques répétées.

On relève :

- une stéatorrhée, car les acides biliaires liés à la résine n'interviennent plus dans l'hydrolyse des triglycérides alimentaires.

- une malabsorption des vitamines liposolubles A et K.

Par ailleurs puisque la résine a une forte affinité pour les corps acides on a étudié son effet lors de l'association à d'autres médicaments et en particulier très acides tels que l'aspirine, la phénylbutazone, la chlorothiaside, le phénobarbital, la tétracycline et la coumadine. Seulement dans ce dernier cas, lorsque la coumadine est administrée en même temps que la résine, on observe un taux plasmatique de coumadine inférieur au taux normal. On conseille donc de la prendre une demi heure à une heure avant la résine.

Lors de la prescription chez l'homme, la tolérance du médicament est bonne en général. Cependant le volume important de la poudre à avaler et son goût fade, posent chez certains malades, quelques problèmes; c'est pourquoi on conseille de le prendre avec des jus de fruit. Chez certains malades on a observé des nausées, parfois même des gastralgies mais cela reste des cas isolés parmi les malades traités par la cholestyramine.

D - PRESCRIPTION

La résine se présente sous forme de sachet contenant 4 g de poudre (cholestyramine sous forme anhydre).

La posologie est d'un sachet trois fois par jour en moyenne avant les repas, délayé dans des potages très liquides ou des jus de fruit.

On peut augmenter les doses selon les besoins mais on ne doit pas dépasser 6 sachets par jour.

Chez les enfants et même les nourrissons, on commencera par la dose habituelle (3 sachets par jour) et on ajustera la posologie en fonction du résultat clinique obtenu (en général aux alentours de 5 à 6 g par jour).

Lors des expérimentations on n'a pas observé d'effet tératogène particulier ni de toxicité pour la femelle. Néanmoins on ne peut assurer la non toxicité absolue pour la femme enceinte.

Avant de percevoir une diminution du prurit on observe une période de latence de 3 à 10 jours (4). Puis la cédation obtenue, on essaye de baisser les doses parfois jusqu'à environ 6 g par jour. Si le prurit réapparaît on maintient la dose d'entretien à un niveau plus élevé (10 à 12 g par jour). Parfois une dose plus élevée est nécessaire (15 à 22 g par jour).

Lors des prescriptions de longue durée on prescrit également de la vitamine K par voie orale, des vitamines A (3000 USP unités) et D en gouttes (400 USP unités).

III - INDICATIONS

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

En raison de son mécanisme d'action, la cholestyramine est indiquée pour combattre le prurit qui accompagne les rétentions biliaires incomplètes survenant :

A) soit au cours des cholestases intra-hépatiques prolongées

B) soit au cours des cholestases incomplètes extra-hépatiques non opérées ou en période préopératoire.

A - LES CHOLESTASES INTRAHEPATIQUES PROLONGEES

I. Les hépatites chroniques cholostatiques.

Elles peuvent être d'origine vitale :

La cholestase apparaît tantôt d'emblée, tantôt au cours d'une hépatite virale évoluant depuis plus de cinq à six semaines (4, 37, 39).

Elles sont souvent d'origine médicamenteuse, au cours de traitements par le largactil, par certains androgènes (méthyltestostérone, noréthandrolone) par les contraceptifs et plus rarement les sulfamides antidiabétiques.

II. Les cirrhoses biliaires primitives :

Elles se traduisent par un ictère rétentionnel; leur évolution est prolongée, l'atteinte cellulaire hépatique reste tardive.

On peut en distinguer trois formes, selon le résultat de l'examen histologique :

- soit on retrouve un aspect de cholangiolite obstructive : cholangiolite diffuse non oblitérante de Rossle, avec cholostas interlobulaire.

- soit on retrouve un aspect de cholangiolite avec péricholangiolite isolée de Mac Mahon : cholestase intralobulaire avec disparition complète des canaux biliaires interlobulaires.

- soit un aspect d'hépatite mésenchymateuse diffuse avec lymphomatose nodulaire et cholostase périlobulaire de Hanot.

Actuellement en mettant de côté la maladie de Hanot, dont l'origine demeure mystérieuse, on considère la cirrhose biliaire primitive comme une affection d'origine autoimmunitaire au cours de laquelle la présence d'anticorps antimitochondries est notée dans 80 % des cas (5, 6, 8, 14, 16, 21, 22, 32, 34, 39, 40, 41).

III. Les cholestases intrahépatiques récidivantes :

Elles se traduisent par des poussées ictériques de type rétentionnel survenant sans cause apparente, à intervalles plus ou moins espacés (une tous les ans ou tous les deux ans). Les poussées, précédées d'un syndrome pseudogrippal, s'accompagnent de prurit, d'une élévation des acides biliaires dans le sang (dihydroxylés et trihydroxylés),de la bilirubinémie et des phosphatases alcalines; les transaminases sont peu modifiées et l'histologie ne permet de déceler aucune étiologie particulière. Au décours de ces poussées, tout revient à la normale.

On a observé des formes familiales bénignes de même symptomatologie et comportant les mêmes modifications biologiques. Ces deux atteintes pourraient relever de la même étiologie.

La cholestyramine employée à des doses de 12 à 16 g par jour s'est montrée efficace. Deux faits ont été relevés sous traitement : d'une part on a enregistré une chute de la bilirubinémie; d'autre part Goldberg et ses collaborateurs (18) ont observé un cas où la prise du médicament, dès l'appari-

tion du syndrome pseudogrippal qui précède de peu la poussée ictérique, a permis, semble-t-il, d'éviter la survenue de l'ictère. Ces deux faits peuvent certes relever d'une pure coïncidence. Ils ont cependant permis d'envisager une hypothèse sur la nature de cette affection : il existerait une anomalie du métabolisme des stéroïdes que la cholestyramine, en complexant les acides biliaires dans la lumière intestinale, aiderait à corriger. De là viendrait son éventuel rôle thérapeutique et non seulement symptomatique (18, 38).

IV. Les cholestases intrahépatiques chroniques familiales.

Porter (33) résume l'observation de deux sujets parents pour lesquels on a diagnostiqué une cholestase intrahépatique chronique; en les mettant sous cholestyramine, il a obtenu une amélioration symptomatique, notamment la disparition du prurit; dans un cas, il a même observé le retour à la normale des épreuves biologiques.

Juberg (26) a utilisé la cholestyramine dans un cas de cholestase intrahépatique familiale avec arriération mentale et retard de croissance; mais le produit fut administré de façon discontinue et on n'a pas observé de diminution du prurit.

V. Les ictères idiopathiques récidivants de la grossesse (ictères gravidiques) :

Ils réalisent une cholestase intrahépatique survenant dans les derniers mois de la grossesse; les premières manifestations de la maladie peuvent se réduire à un prurit isolé en fin de grossesse; mais lors des récidives le prurit est suivi d'ictère cholostatique pur. La rétention biliaire ne cède qu'à l'accouchement. Ce même type d'ictère est reproduit chez les femmes mises aux contraceptifs oraux alors qu'elles ont des antécédents d'ictères gravidiques spontanés (10, 20).

Dans le cas rapporté par Haemmerli et ses collaborateurs (20), la mère a été mise sous 7,5 g par jour de cholestyramine à partir de la 26ème semaine jusqu'à l'accouchement : le prurit a fortement diminué, mais n'a pas disparu complètement. L'accouchement s'est bien déroulé et l'enfant, né à la 33ème semaine, était bien portant.

B - LES CHOLESTASES EXTRAHEPATIQUES NON OPEREES ou en période préopératoire, à condition que la rétention soit incomplète.

Ce sont :

I. les lithiases de la voie biliaire principale (43).

II. le cancer du pancréas et le cancer métastatique du foie, à un stade ultime (6, 8).

CAS PARTICULIER

On a également utilisé la cholestyramine contre le prurit des atrésies congénitales des voies biliaires :

contrairement à toute attente, on a observé des réponses favorables, qui ont contribué à faire envisager un mode d'action plus complexe du produit (13, 25, 32, 36).

IV - D I S C U S S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A - ACTION SUR LE PRURIT

La cholestyramine est efficace dans tous les cas d'obstruction biliaire incomplètes. Si le prurit ne disparaît pas complètement (cas des cirrhoses biliaires traitées tardivement), il diminue beaucoup, ce qui transforme la vie du malade.

Dans les cirrhoses biliaires, on note une réapparition du prurit dès l'arrêt du traitement, car la maladie continue à évoluer. Toutefois le produit agit avec la même efficacité lors de la reprise du traitement.

Plessier et Caroli (32) signalent avoir obtenu dans un cas d'atrésie biliaire complète le soulagement du prurit grâce à une forte dose de cholestyramine (jusqu'à 12 g par jour); le prurit ne diminuait pas sous des doses de l'ordre de 4 g par jour. De même Ito, Sugai et Saito (25) obtinrent une rémission du prurit chez un enfant souffrant d'une atrésie des voies biliaires intra-hépatiques avec lésions xanthomateuses cutanées, avec 6 puis 8g par jour. L'effet fut temporaire, car après intervention, le prurit s'exagéra et ne répondit plus à la cholestyramine.

B - ACTION SUR LA CHOLEMIE ET LA CHOLALEMIE

Les modifications de la bilirubinémie sont variables. Dans les cas traités précocement, on observe une diminution de la cholémie. Par contre, lorsqu'on dose la cholalémie, on observe dans tous les cas une diminution des taux qui accompagne la diminution du prurit; mais il n'y a pas de parallélisme entre

ces deux éléments. Le prurit peut être très intense pour des taux de la cholalémie très variables selon les sujets et il disparaît pour un taux très variable également d'une personne à l'autre.

Le mécanisme d'action de la résine qui se lie aux sels biliaires explique bien cette baisse de la cholalémie. Bergstrom (1) a montré que la dérivation biliaire externe entraine une hypercholérèse vraie en court-circuitant le cycle entérohépatique : tout se passe comme si l'absence d'acides biliaires dans la circulation entérohépatique était responsable de l'hypercholérèse. Ceci est confirmé par la contre expérience qui consiste à perfuser une quantité d'acides biliaires suffisante dans le système porte : le taux d'acides biliaires excrétés à la normale. De plus l'hypercholérèse entraîne une diminution de la bilirubinémie. Dans les obstructions biliaires incomplètes, la résine agit de la même façon.

Mais dans les cas de cirrhoses biliaires avancées, le processus pathologique se poursuit et l'action sur la bilirubinémie est insignifiante.

Plessier et Caroli (32) rapportent un cas d'atrésie des voies biliaires complète traité par la cholestyramine. Ils ont observé la disparition du prurit et une chute de la cholalémie; il n'existait pas de passage de la bilirubine du foie vers l'intestin. Il faudrait penser qu'il y a passage de la bilirubine dans la lumière intestinale à travers la membrane intestinale. Par leurs expériences, Lester et Schmidt ont mis ceci en évidence (28). Ils ont tout d'abord montré la possibilité de passage de la bilirubine non conjuguée à travers la membrane intestinale : leur animal d'expérience est un rat Gunn (rat atteint d'un ictère non hémolytique achlorurique à bilirubine non conjuguée par défaut de conjugaison). Ils recueillent séparément la bile, les selles et les urines du rat. Ils lui

injectent en intraveineuse de la bilirubine marquée : ils retrouvent de la radioactivité dans la bile, les selles et les urines. Or la bile est totalement déviée à l'extérieur : ils en concluent que la bilirubine passe du sang portal à la lumière intestinale à travers la membrane intestinale. Si dans les mêmes conditions on fait une instillation de cholestyramine à forte dose (5 % du régime) dans l'intestin, on obtient une baisse de la bilirubinémie.

Lester et Schmidt ont étudié le transfert de la bilirubine chez l'homme. Chez un malade opéré d'une lithiase biliaire, ils placent un drain qui permet de récolter la bile en totalité à l'extérieur dans le tube supérieur; le tube inférieur est en communication avec le segment distal du cholédoque relié à l'intestin.

Quand on instille dans l'intestin de la bilirubine non conjuguée marquée ($BNC1^{*}$), on recueille la presque totalité de la radioactivité dans la bile ($BNC2^{*} \simeq BNC1^{*}$). Si l'on instille de la bilirubine conjuguée marquée ($BC1^{*}$), le pourcentage de radioactivité obtenu dans la bile est très faible, au maximum 5 % de la dose injectée ($BC2^{*} \ll BC1^{*}$).

Recueil de bile 1°/BNC_2^{*} 2°/BC_2^{*}

Instillation de bile 1°/BNC_1^{*} 2°/BC_2^{*}

dans le 1er cas : $BNC_1^{*} \simeq BNC_2^{*}$

dans le 2ème cas : $BC_1^{*} \gg BC_2^{*}$

On peut en conclure :

1) que la bile franchit la muqueuse intestinale pour passer dans la circulation portale.

2) que ce passage est moins important lorsqu'il s'agit de la bilirubine conjuguée.

La faiblesse de ces échanges explique sans doute que la quantité de cholestyramine nécessaire soit très importante.

C - ACTION SUR LA CHOLESTEROLEMIE

Hashin et Van Italie (23, 40) ont comparé deux groupes de malades (malades hypercholestérolémiques avec lésions xanthomateuses et malades atteints de cirrhose biliaire prinitive avec prurit et hyperlipidémie) traités les uns par de la cholestyramine à forte dose, de façon prolongée, les autres par un régine alimentaire riche en acides gras non saturés.

Ils ont observé dans tous les cas une disparition du prurit et dans le premier groupe une diminution des taux de cholestérol sanguin (et plus précisément du cholestérol non estérifié) alors que le taux n'était pas modifié dans le second groupe.

De même Bressler (2) obtient une chute importante de la cholestérolémie de ses patients pendant la première semaine de traitement avec des doses importantes (12 à 36 g par jour) chute qui se poursuit plus doucement ensuite sous l'effet du traitement prolongé.

Le mécanisme d'action de la résine est le suivant (23, 31, 46) : la résine, se liant aux acides biliaires diminue leur taux sanguin et provoque une accélération de leur synthèse à

partir du cholestérol; le catabolisme du cholestérol en est également accéléré. Pour obtenir ce résultat de fortes doses de cholestyramine sont nécessaires et c'est le principal obstacle rencontré pour faire de la cholestyramine un traitement de l'hypercholestérolémie : en effet le médicament est difficile à prendre pour le malade à ces doses en raison de son volume important et de sa fadeur. Il est à noter que dans les observations citées ci-dessus, on n'a pas relevé d'effet secondaire.

D - ACTION SUR LA LIPIDEMIE

Dans les cas d'obstruction biliaire incomplète s'accompagnant d'une hyperlipidémie, l'utilisation de fortes doses de cholestyramine a permis d'observer une diminution de la lipidémie. Bressler (2) a même observé sur six malades qui avaient répondu au traitement par une diminution de la lipidémie, un retour à la normale dans trois cas du taux des triglycérides (pour 12 à 36 g par jour pendant 6 à 12 mois).

La résine agit ici en diminuant le taux des acides biliaires dans l'intestin, donc en troublant le processus normal d'absorption des graisses alimentaires (46). Notons que souvent l'hyperlipidémie et/ou l'hypercholestérolémie s'accompagnent de xanthélasma cutané : dans de nombreuses observations (17, 25, 27, 34) le traitement à forte dose par la cholestyramine de l'hyperlipidémie et de l'hypercholestérolémie s'est accompagné d'une diminution de taille des lésions xanthomateuses voire une disparition.

E - EFFETS PRODUITS PAR UN TRAITEMENT PROLONGE

I. Effet sur le métabolisme du calcium.

Schaffner (35) et Wells (42) ont soulevé le problème d'une modification du métabolisme du calcium lors du traitement prolongé par la cholestyramine à la suite de quelques observations personnelles.

Schaffner rapporte l'observation de quatre malades atteints de cirrhose biliaire primitive, traités de dix-huit à quarante-deux mois par la cholestyramine. Chez un de ces malades, il avait observé, avant d'entreprendre ce traitement, quelques calcifications au niveau de l'hypocondre droit. Trois ans plus tard, il observe chez ce même malade une accentuation des calcifications au niveau de l'arbre biliaire qui prennent une allure extensive. On n'observe rien de semblable chez les trois autres malades.

Wells décrit l'apparition de calcifications vésiculaires et des canaux de la tête du pancréas chez un malade atteint de cirrhose biliaire et traité depuis trente-quatre mois par la cholestyramine.

Mais dans les deux cas on n'a pas découvert de modification de la calcémie et on doit également tenir compte du fait que ces deux malades étaient sous corticothérapie et recevaient de la vitamine D et du calcium de façon empirique.

Néanmoins les auteurs ont pensé que la cholestyramine pouvaient intervenir indirectement dans l'apparition de ces complications.

Briscoe et Ragan (3) avaient déjà remarqué que, sous cholestyramine, la quantité de calcium retenu dans le corps

augmente malgré l'accroissement de l'élimination urinaire, la diminution de l'excrétion fécale étant plus importante.

Ils posent l'hypothèse qu'il existe une augmentation de l'absorption intestinale du calcium dans ces conditions : cette absorption ne dépendrait pas uniquement des acides biliaires, mais d'autres substances (aminoacides, lactose).

II. Effets sur l'absorption des lipides (stéatorrhée), la diarrhée, la constipation.

a) Absorption des lipides (et stéatorrhée)

La cholestyramine intervient en empêchant l'absorption des lipides par le déficit d'acides biliaires qu'elle entraîne. Or on n'observe que rarement une stéatorrhée lors du traitement. Falloon (15), Zurier (45) et Danhof (11) montrent que l'absorption intestinale des triglycérides de chaine moyenne est sous la dépendance des acides biliaires d'une façon beaucoup moins importante que les triglycérides à chaine de carbone longues. La stéatorrhée induite par les triglycérides à chaine longue chez les sujets sous cholestyramine disparaît si le régime alimentaire ne contient que des triglycérides à chaine moyenne, malgré l'élimination persistante des acides biliaires liés à la résine. Néanmoins pour de très fortes doses de cholestyramine la stéatorrhée réapparaît.

b) La diarrhée

On a même utilisé la cholestyramine pour lutter contre la diarrhée induite par la résection iléale (Hofman (24)). En effet, si l'absorption des acides biliaires est diminuée, il y a rupture du cycle entérohépatique et augmentation de la synthèse et de l'élimination des acides biliaires : c'est ce qui se passe lors des résections iléales où il y a une forte diminution

de la réabsorption des acides biliaires. Or les acides biliaires en trop forte quantité dans le colon provoquent une production d'eau et d'électrolytes accrue, donc une diarrhée. Hofman a obtenu satisfaction chez les malades ayant subi une résection iléale inférieure à 100 cm.

Par ailleurs Mc Cloy et Hofman (30) ont utilisé dans une étude en double aveugle la cholestyramine pour traiter les diarrhées tropicales au Vietnam et ils ont observé une diminution du poids des graisses dans les selles.

c) La constipation

Cohen et ses collaborateurs (9) rapportent une observation d'occlusion intestinale chez un enfant de dix mois, souffrant d'une malposition du gros intestin, provoquée par la cholestyramine. La masse retrouvée à l'intervention était constituée en grande partie de cholestyramine non évacuée.

V - ETUDE CLINIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A - OBSERVATIONS

CAS 1 : SAN... S.

Il s'agit d'une femme de 60 ans, adressée dans le service le 6 Avril 71 pour ictère prolongé.

ANTECEDENTS : pas d'antécédents particuliers.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le 12 Février 71 survenue d'une élévation thermique à 38°, accompagnée d'asthénie et d'un prurit qui force la malade à quitter son travail. Elle consulte quelques jours plus tard son médecin, qui constate l'existence d'un subictère. Les examens biologiques du 23 Février 71 montrent : SGOT 48 UF, SGPT 180 UF, TP 100 %, cholestérol 4 g., Thymol 25, Hanger +++, VS 74/112 dans les deux premières heures. La malade est mise au repos.

Le 12 Mars 71, devant la persistance des anomalies biologiques : SGOT 47, SGPT 60, bilirubine 26 mg/l, cholestérol 3,55 g/l, lipides totaux 11,8 g/l, phosphatases alcalines 1,8, VS 76/106, un traitement aux corticoïdes est entrepris (30 mg de cortancyl pendant 8 jours puis 20 mg les 8 jours suivants, puis 15 mg). Ce traitement amène une diminution de l'ictère mais non du prurit; de plus, le foie déborde de un travers de doigt et la rate est largement percutable.

Un nouveau contrôle biologique du 31 Mars 71 montre une accentuation des anomalies biologiques : SGOT 150, SGPT 260,

bilirubine 16 mg, cholestérol total 4,4 g/l, phosphatases alcalines 3,4, thymol II, hanger ++, ce qui amène à conseiller l'hospitalisation.

Du 6 Avril au 10 Mai 71 : première hospitalisation dans le service de Mr. le Pr. Cachin. Lors de l'admission, la malade est subictérique, et se plaint surtout d'un prurit intense. L'état général est bien conservé, malgré une perte de 3,5 kg; l'examen montre l'existence d'un foie débordant de 2 travers de doigt, à bord inférieur plutôt mince, de consistance ferme, et de lésions de grattage très importantes, en rapport avec le prurit; la température est à 37°2-37°8. Les examens biologiques du 7 Avril 71 montrent : bilirubine 16 mg, SGOT 97, SGPT 150, TP 100 %, cholestérol total 4,6 g/l, phosphatases alcalines 10,2, lipides totaux 11,5 g/l, thymol 19, kunkel-zinc 21, hanger ++, protides 72,5 g/l avec 43 % d'albumine, 7 % α 1, 10,5 % α 2, 18 % β , 21,5 % γ , VS 71/101; la recherche d'antigène australien est négative.
La laparoscopie du 14 Avril 71 révèle l'existence d'une hépatonégalie modérée, de couleur claire sans signes de cholestase, à surface discrètement vallonnée, évoquant une hépatite prolongée, la vésicule est visible, légèrement tendue.

La ponction-biopsie du lobe droit du foie montre des lésions cellulaires modérées, sous forme de ballonnisation, d'anisocytose mais sans cytolyse et une sclérose portale modérément inflammatoire, légèrement mutilante, compatible avec le diagnostic d'hépatite virale en voie de guérison.

Sous l'influence du simple repos, et de la cholestyramine (2 sachets à partir du 6.4.71 jusqu'au 8.5.71), le prurit diminue et les constantes biologiques se normalisent lentement. Le 16.4.71, bilirubine : 16, SGOT 63, SGPT 25, TP 100 %, phosphatases alcalines 4,5, thymol 28, kunkel-zinc 33, Hanger +++, protides 74,5 %, avec 17,5 % de globulies.

La cholecystographie du 13.4.71, puis la cholangiographie du 4.5.71 montrent une vésicule faiblement opacifiée, qui est le siège de plusieurs volumineux calculs, tandis que la voie biliaire principale n'est pas visible.

La malade sort du service pour une maison de repos, sous traitement, avec le diagnostic d'hépatite prolongée de type cholostatique. On décide d'attendre la fin de la convalescence avant de pratiquer une cholécystectomie pour ablation des calculs.

Du 11.5 au 10.6.71, la malade séjourne en maison de repos. Au bout de 15 jours, le prurit réapparaît, moins intense toutefois qu'avant l'hospitalisation, rapidement suivi d'un ictère qui dépasse en intensité les précédentes poussées ictériques.

Le 15.6.71 : deuxième hospitalisation dans le service. L'état général est bien conservé, la malade est apyrétique, elle est nettement ictérique et se gratte modérément. L'hépatomégalie est toujours retrouvée, identique.
Les examens biologiques confirment la nouvelle poussée évolutive bilirubine 61 mg, SGOT 47, SGPT 85, TP 100 %, cholestérol 4,72, lipides totaux 9,55, phosphatases alcalines 8,40, thymol 25, kunkel-zinc 48, hanger +++, VS 92/110.

Le 29.6.71 : cholécystectomie dans le service du Pr. Léger : la vésicule est en effet le siège de plusieurs calculs, la voie biliaire principale est longue, de calibre normal, avec passages duodénaux rapides. Une biopsie hépatique large est faite : l'examen histologique montre l'existence de modifications inflammatoires et fibreuses des espaces portes, parfois de caractère extensif.

Il existe une importante rétention biliaire intracellulaire et les canaux interlobulaires présentent de fréquentes altérations dystrophiques, certains étant entourés de cellules inflammatoires et étant difficilement reconnaissables.

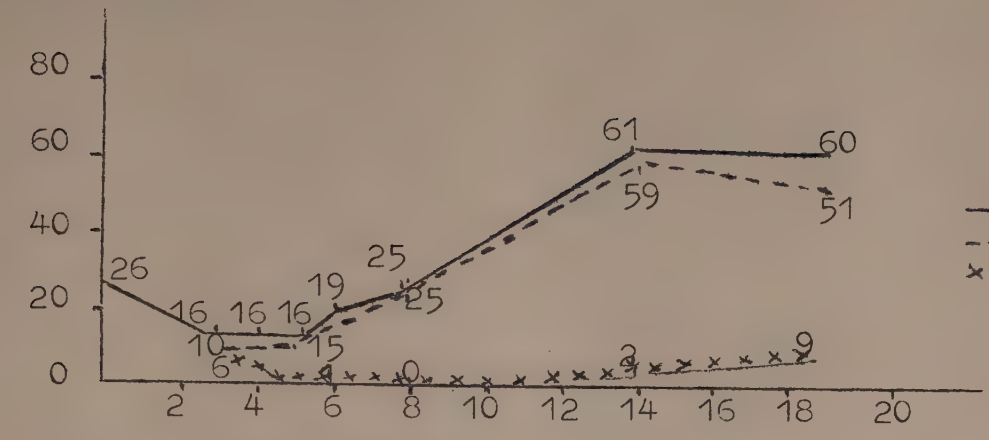
Après des suites opératoires simples, la malade revient dans le service; son état général est bon, le prurit a complètement disparu; elle reste toujours ictérique, et les examens biologiques du 26.7.71 confirment la persistance d'une cholostase : bilirubine 60 mg, phosphatases alcalines 10, SGOT 12, SGPT 43, TP 64 %.

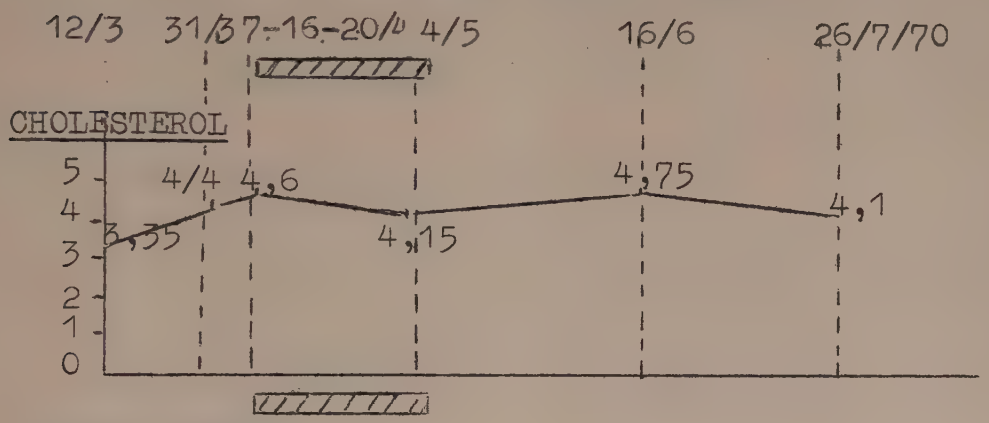
L'enquête immunologique à la recherche d'anticorps antinucléaire, anti-muscle lisse, et anti-mitochondrie est négative.

On laisse sortir la malade sous traitement, et on la suit à la consultation.

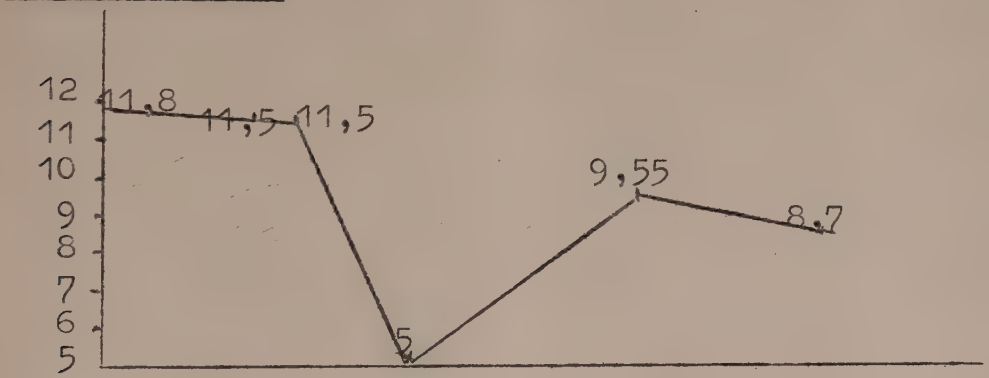
CAS I

BILIRUBINE





LIPIDES TOTAUX



Cholestyramine 2 sachets

6,4 8/5

CAS 2 : DEC... J.

Il s'agit d'une femme de 47 ans, adressée dans le service par le centre hospitalier de Chartres le 2 Avril 1971 pour hépatite cholostatique prolongée.

ANTECEDENTS : . Appendicectomie en 1945.
. Pleurite tuberculeuse droite en 1947.
. Hystérectomie totale en Août 1970 avec de nombreuses perfusions de glucosé, de sang A+, puis un traitement continu de trioestrine.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Les troubles débutent le 20 décembre 1970 par des symptômes évoquant un syndrome préictérique avec arthralgies sans inflammation (touchant les genoux et les poignets), des troubles digestifs (anorexie, nausée, constipation), une asthénie intense, une fébricule à 37°7. Le prurit apparait le 24 décembre 70, localisé à la paume des mains et à la plante des pieds; les urines sont foncées.

Le 3 janvier 1971 apparaît l'ictère, cutanéomuqueux, généralisé, avec prurit persistant, anorexie, asthénie, selles décolorées, urines rares et foncées. Les nausées et les arthralgies ont disparu.

La malade est traitée par 1 c/jour de cortancyl 5, et de la ficarmone.

En raison de la persistance de l'ictère, la malade est hospitalisée à Chartres le 22 janvier 71. On constate alors un ictère cutanéomuqueux généralisé, intense; l'état général est conservé. L'abdomen est souple, non douloureux spontanément, mais la palpation réveille des douleurs de l'hypocondre droit. Il existe

une discrète hépatomégalie, le reste de l'examen est normal. Bilirubine à 230 mg, cholestérol à 3,7 g, les transaminases sont élevées, SGOT 700 u. RF, SGPT 620 u. RF. On débute un traitement par le solumédrol (40 x 2). En Février 1971, les épreuves biologiques montrent une cholostase nette avec un cholestérol total supérieur à 3,5 g/l, les phosphatases alcalines à 22 u. KA, puis 70. On poursuit le traitement au solumédrol, et on donne de la polaramine contre le prurit.

Le 11 Mars 71, on fait un transit gastro-duodénal pour douleurs épigastriques survenant 1,5 heure après les repas : on découvre un ulcère duodénal typique qui fait arrêter la corticothérapie. On prescrit de l'atropine 1/4 a. et de l'oxyferriscorbone I A.

L'hépatite rechute alors à l'arrêt des corticoïdes : bilirubine à 112 mg, cholestérol à 7,8 g/l, phosphatases alcalines à 27 u. KA, SGOT 139 u. F, SGPT 134 u. F, protides totaux 65 g/l, T.P. 100 %.

A noter que le 5 Février, on avait fait une tentative de laparoscopie qui avait provoqué une réaction allergique à la xylocaïne (avec éruption érythémateuse diffuse).

Le diagnostic est celui d'une hépatite dont le problème reste celui de l'étiologie : post-transfusionnelle, épidémique ou toxique (trioestrine).
Cette hépatite avec note cholestatique répondit favorablement aux corticoïdes, et ne présente pas de signes biologiques de gravité : hépatite bénigne prolongée cholostatique.

La malade est hospitalisée dans le service le 2 Avril 71. Dès l'hospitalisation de la malade, on prescrit 2 sachets de cholestyramine contre le prurit qui est intense : on note une disparition de ce prurit au bout du 12ème jour de traitement.

Lors de cette hospitalisation, les examens ont montré :
les AG australiens +, les AC antimitochondries, anti-cellule L.E

anti-muscle lisse négatifs, des protides sanguins à 65,5 g/l avec 18,5 % de γ globulines.

Au début de l'hospitalisation, du 3 Avril au 7, poussée fébrile à 39° avec pics à 40° : les hénocultures retrouvent un germe : Escherichia Coli; la malade est mise sous Keflin (1 g x 3), et Colimycine (IM x 3) pendant 10 jours.

L'ictère régresse peu à peu : le 6 Avril 71, la bilirubine est à 44 mg/l (40 conjuguée, et 4 non conjuguée) et n'a jamais été aussi basse depuis le début de la maladie, les lipides totaux à 12,45 g/l, les phosphatases alcalines à 9 u. B, les SGOT à 115 u. F et les SGPT à 40 u. F.

Le 14 Avril 71, les épreuves biologiques sont très améliorées : Bilirubine à 18 mg (13 mg conjuguée, et 5 mg non conjuguée), cholestérol à 4,5 g/l; les tests de floculation sont perturbés (thymol 86 uv, kunkel-zinc 40, kunkel-phénol 73, Hanger +++); l'électrophorèse montre des protides totaux à 68,5 g/l avec une augmentation des α 2 G. à 16 % et des γ G. à 27,5 %; les SGOT sont à 75 u. F, les SGPT à 28 u. F.

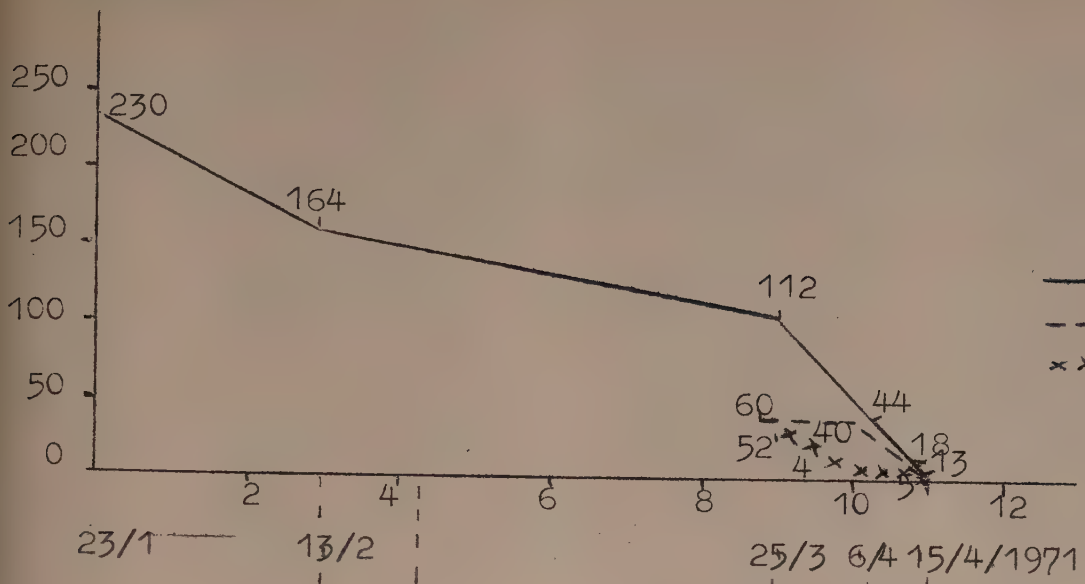
La scintigraphie hépatique montre une hypertrophie du lobe G. avec une fixation hétérogène à ce niveau.

La malade a déjeuné, les urines sont claires, les selles sont de couleur normale.

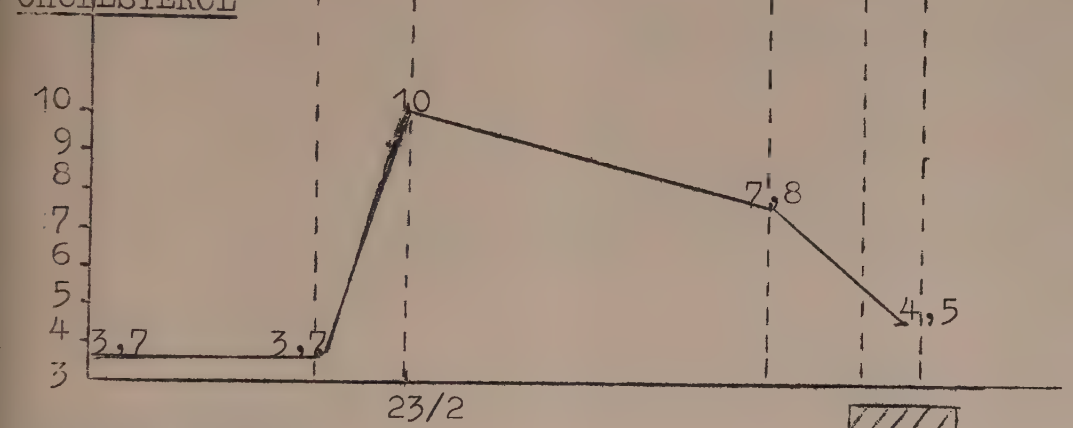
La malade sort du service le 19 Avril 71 en bon état général, apyrétique.

BILIRUBINE

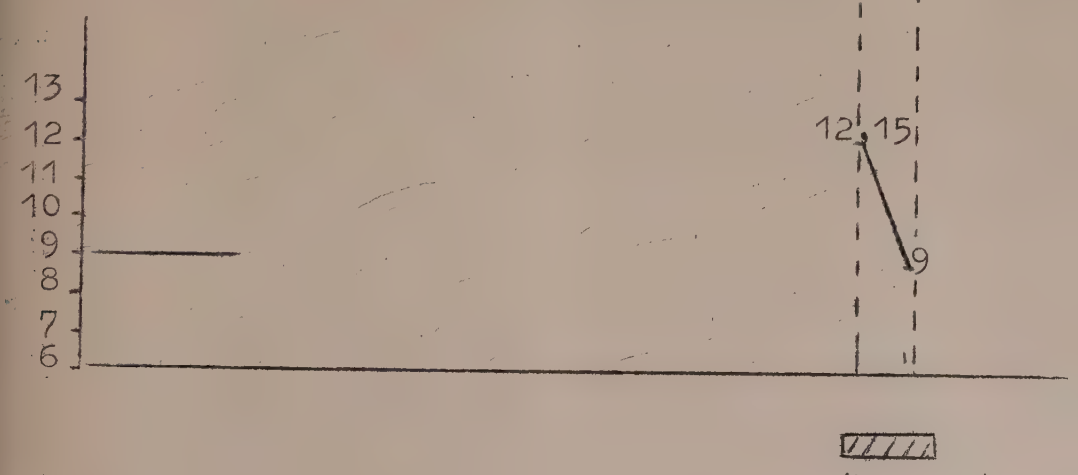
CAS II



CHOLESTEROL



LIPIDES TOTAUX



CAS 3 : DEL... R.

Il s'agit d'un étudiant de 22 ans adressé dans le service pour hépatite virale prolongée.

ANTECEDENTS : . Pneumonie à l'âge de 12 ans.
. Appendicectomie à l'âge de 17 ans.
. Colique néphrétique gauche en Mars 70 : 2 UIV faites à distance n'ont pas retrouvé de calcul.

HISTOIRE DE LA MALADIE :
Le début des troubles remonte au mois de Décembre 1970 : apparition d'une poussée thermique (38°5), cédant aux suppositoires d'antibiotiques avec urines foncées et selles décolorées et quelques douleurs gastro-intestinales vagues péri-ombilicales.

Une semaine plus tard, survient un ictère franc cutanéo-muqueux; les selles sont toujours décolorées, les urines foncées. Un bilan hépatique pratiqué le 31 décembre 70 montre : SGOT 175 uw, SGPT 10 uw.

On porte alors le diagnostic d'hépatite virale et on met le malade au repos.

Puis un prurit intense s'installe, entrainant des lésions de grattage; les selles se recolorent, l'ictère persiste. Le médecin traitant prescrit du cortancyl 4 c/jour et du tandéril en suppositoires : l'apparition de brûlures épigastriques oblige à interrompre le traitement au bout de 4 jours.

Fin janvier, l'état clinique reste stationnaire, les examens biologiques ont une évolution variable : les SGPT passent de 610 à 80 le 29 janvier, puis à 75 le 11 février, et à 20 le 10 mars; les SGOT passent de 175 à 80 puis à 75 et remontent

à 160; la bilirubine totale passe de 121 mg (conjuguée 65 mg, et non conjuguée 56,5 mg) puis à 165 mg (conjuguée 85, et non conjuguée 80), à 190 mg puis à 120 mg. Le cholestérol à 1,90 g le 22 janvier 70. La VS à 15/40 passe à 22/5 le 29 janvier, puis à 30/62 le 10 mars. Les tests de floculation restent un peu perturbés. L'électrophorèse du 10 mars 70 montre des protides totaux à 65,70 g/l avec des globulines à 11 %.

Devant l'absence d'amélioration clinique, le malade est hospitalisé dans le service le 13 mars 71. A l'entrée, l'ictère persiste avec le prurit, des selles décolorées et des urines foncées; on retrouve une hépatomégalie peu sensible, pas de splénomégalie.

Le bilan du 15 mars montre : bilirubine totale 83 mg (conjuguée 71, non conjuguée 12), VS 40/80, SGOT 40 u. F, SGPT 58 u. F, lipides 7,55 g/l, phosphatases alcalines 4,5 upnp, cholestérol total 3,66 g/l, les tests de floculation sont néanmoins normaux, TP à 94 %, la BSP du 17 mars montre à 15' : 22 % et à 45' 12,22 %.

La laparoscopie du 19 mars 71 décrit un foie lisse et ponctué de tâches verdâtres traduisant la cholostase, une vésicule biliaire tendue au palper laparoscopique, paroi modérément dilatée.

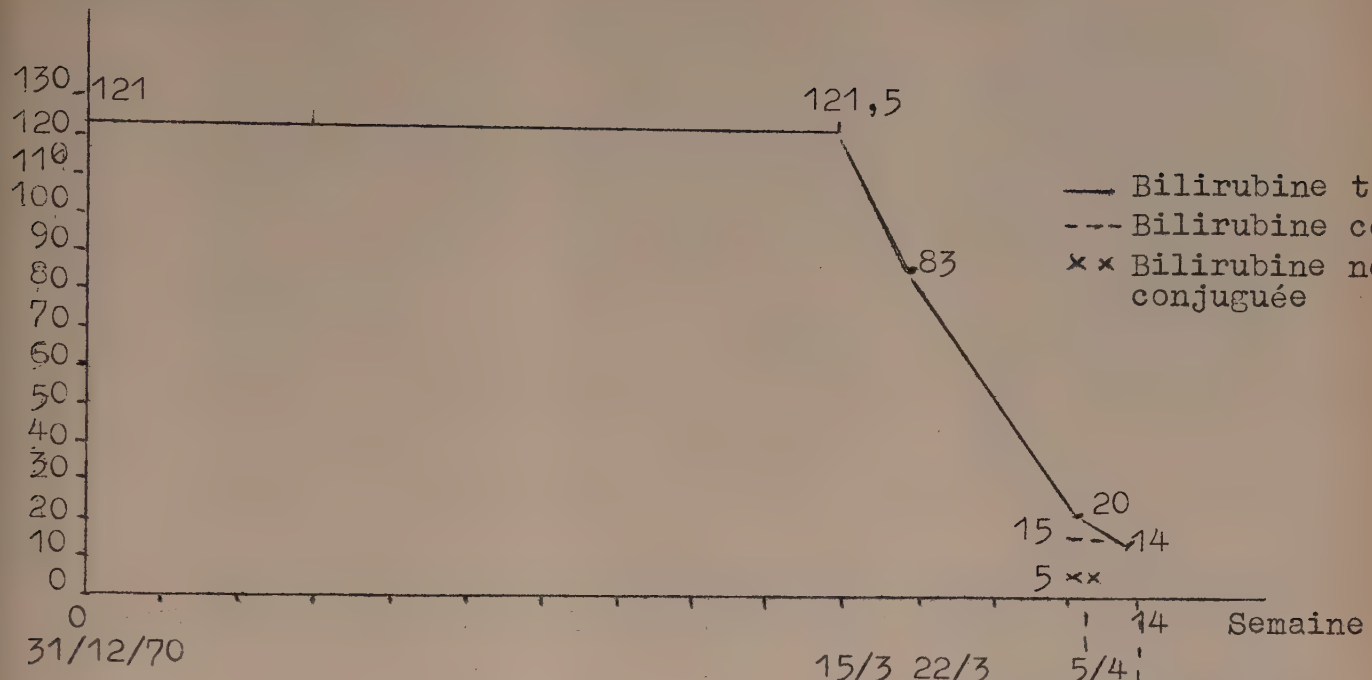
On conclut à une hépatite prolongée avec phénomènes cholestatiques surajoutés. (Il n'y a pas de notion d'épidémie, ni d'intoxication médicamenteuse). Depuis le 15 mars 71, le malade est mis sous cholestyramine (3 sachets), et le prurit diminue progressivement. Par ailleurs, par l'effet des tubages duodénaux, l'amélioration se confirme. Le 29 mars 71 on note : SGOT 130, SGPT 80, bilirubine totale 25 mg (conj. 19, non conj. 6), VS à 38/73, cholestérol 2,55 g/l, BSP KI 6,93 %, K2 0,72 %, lipides 8,15 g/l, phosphatases 3,6, protides 68,5 g/l avec globulines à 13 %. La recherche d'antigène australien est négative.

Le 4 Avril 71, le malade est beaucoup mieux, la bilirubine continue à chuter (20 mg), mais les transaminases restent élevées, SGOT 19, SGPT 16, phosphatases 3,10, lipides 4,05 g/l, bilirubine 14 mg, cholestérol 2,3 g/l. Le malade sort rétabli le 19 Avril 1971.

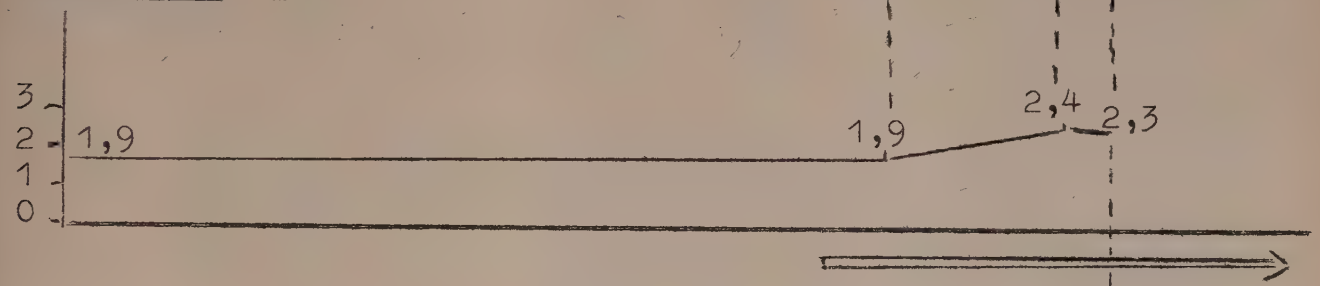
Le malade a reçu pendant ses 2 mois d'hospitalisation de la cholestyramine. Il est à noter que les tests de floculation ont toujours été négatifs et les globulines très basses.

BILIRUBINE mg/l

CAS III



CHOLESTEROL g/l



LIPIDES TOTAUX g/l

15/3 Cholestyramine 20/5/70

CAS 4 : DEC... S.

Il s'agit d'une femme de 51 ans, assistante dentaire. Elle vient pour la première fois à la consultation de M. le Professeur Cachin le 5.4.70, adressée par le Dr. Arthaud de l'Hôpital de Fontainebleau, pour un ictère prolongé.

ANTECEDENTS :

Ablation d'un nodule du sein gauche bénin en avril 1968.

Cholécystectomie en Février 1970.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Au début de 1968 apparait un prurit longtemps modéré des membres inférieurs qui reste isolé. En décembre 1968, coïncidant avec le décès de son mari, survient un ictère cutanéo-muqueux avec exagération du prurit, urines foncées, et pigmentation de la peau. Pendant l'année 1969, l'ictère évolue par poussées et rémissions. Les poussées s'accompagnent de douleurs de l'hypocondre droit et d'une exacerbation du prurit. La malade est suivie par un dermatologue pour le prurit qui est de plus en plus intense entrainant des lésions de grattage. Du 16 février au 18 mars 1970 la malade est hospitalisée à Fontainebleau car l'asthénie et le prurit persistent. A l'admission l'état général est conservé, le foie est légèrement augmenté de volume, indolore, il n'y a pas de splénomégalie. Les épreuves fonctionnelles hépatiques montrent une cholestase importante : la bilirubinémie est à 27 puis à 40 mg/l, le cholestérol à 4,72 g/l, les phosphatases alcalines à 24 u. F; il n'y a pas de cytolyse. La laparoscopie montre un foie de couleur normale avec un aspect de périhépatite discrète sur le lobe droit surtout.

Une laparotomie est décidée pour préciser l'étiologie de la cholostase : on découvre un gros foie régulier, de couleur normale, non cholostatique, une grosse rate, une vésicule biliaire

vide, des voies biliaires principales libres, confirmé par la cholangiographie transcystique; on fait une cholécystectomie simple.

L'examen histologique du prélèvement biopsique lors de l'intervention montre que les espaces portes de petit et moyen calibre sont le siège d'une infiltration cellulaire très importante faite surtout de cellules mononuclées et que les canaux biliaires situées dans les espaces portes sont légèrement dystrophiques; certains espaces portes sont le siège d'une sclérose discrète non mutilante.

L'intervention n'entraine pas de modification des perturbations biologiques. Il n'y a pas d'amélioration de la cholostase : bilirubinémie 17 mg, cholestérol 4,16 g/l, phosphatases alcalines 60 u.F le 18 mars 1970.

A sa sortie la malade est mise à 30 mg de cortancyl par jour.

En avril 1970 à la consultation de M. Cachin, le diagnostic de cirrhose biliaire est évoqué en raison de la cholestase intrahépatique et de l'évolutivité de l'ictère.

La malade est asthénique depuis l'intervention, elle souffre de prurit intense et tenace et reste subictérique malgré le traitement par les corticoïdes.

En raison de l'apparition d'un syndrome cushingoïde et d'une augmentation de poids de six kilos on diminue les corticoïdes à 15 mg par jour et on ajoute en juillet 1970, 2 à 3 sachets par jour de cholestyramine : on note une diminution nette du prurit mais pas de disparition, fin juillet 1970.

Une biopsie hépatique en août 1970 montre une cholestase intrahépatique avec fibrose débutante.

En octobre 70, on arrête la cholestyramine et on fait un bilan biologique qui montre la persistance du syndrome rétentionnel. Il cède à nouveau à la reprise du traitement.

En janvier 71, apparait un xanthélasma. Une immunoélectrophorèse montre : des protides à 72,5 g/l, l'albumine à 50 g/l, α 1 à 6,5, α 2 à 10, β à 13, γ à 20, avec une chute des IGA et des IGG et une élévation des IGM.

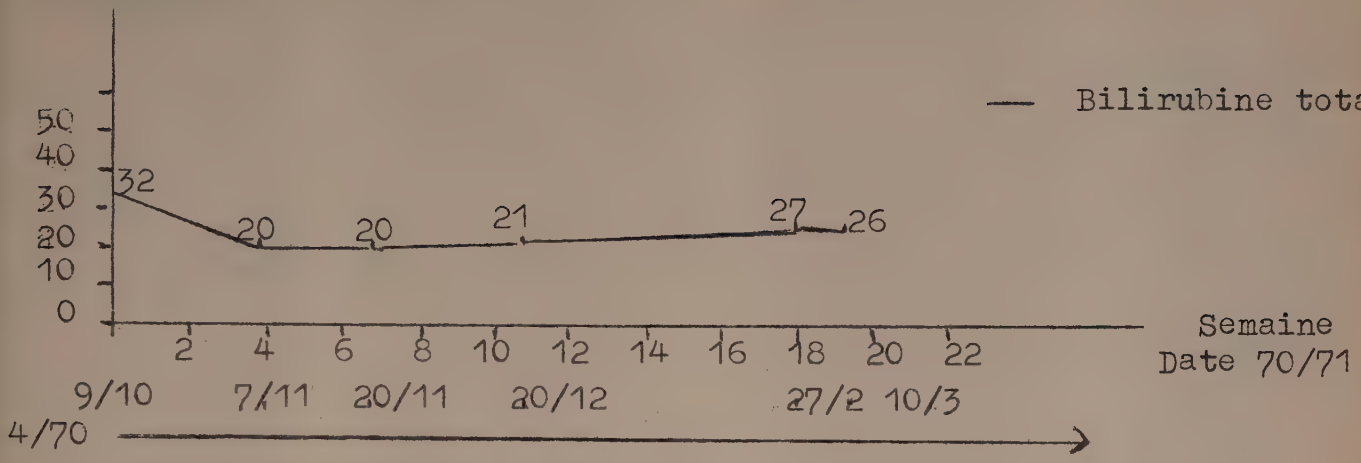
On entreprend un traitement à l'immurel.

La malade est suivie régulièrement à la consultation (on fait en particulier des numérations répétées). Il persiste un très léger prurit intermittent sous 3 sachets par jour de cholestyramine en septembre 71.

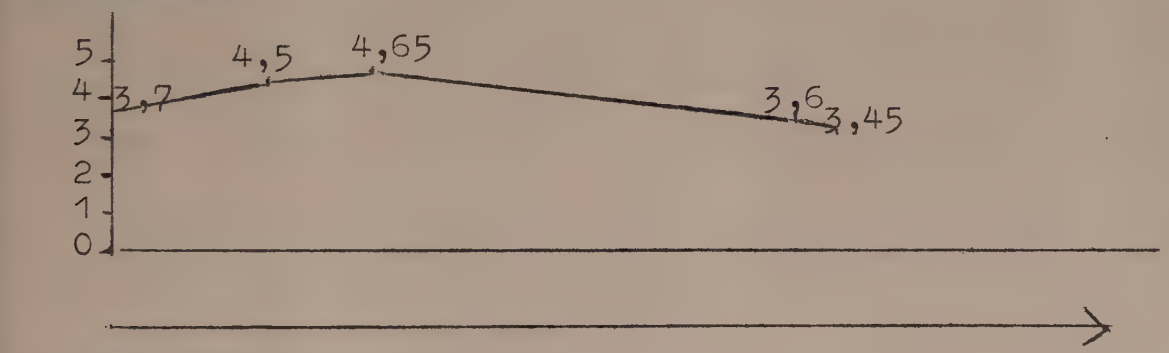
Actuellement cela fait plus d'un an que la malade est sous cholestyramine sans que l'on ait décelé d'effet secondaire.

CAS IV

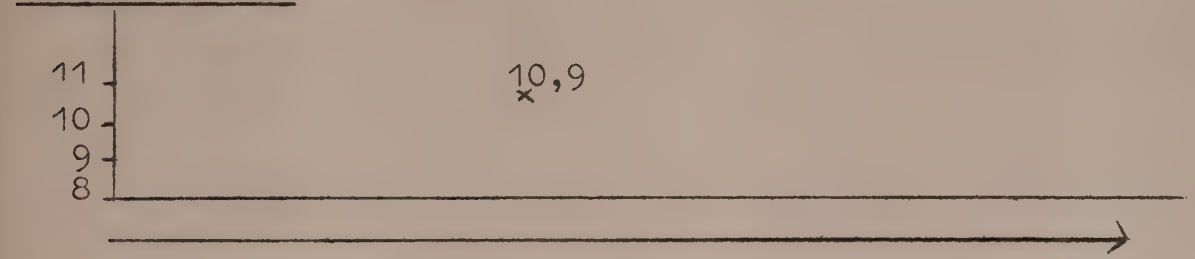
BILIRUBINE



CHOLESTEROL



LIPIDES TOTAUX



CAS 5 : GUI... S.

Madame GUI..., 65 ans, est hospitalisée le 1.3.71 pour bilan étiologique d'un ictère généralisé.

ANTECEDENTS : La malade n'a pas d'antécédents pathologiques particuliers.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Apparition en janvier 71 d'une phase pré-ictérique avec nausées, vomissements, amaigrissement, suivie d'un prurit puis d'un ictère de type rétentionnel intense, généralisé, les urines sont foncées, les selles décolorées.

A l'examen, on retrouve un gros foie ferme à bord inférieur mince.

Les examens biologiques montrent une bilirubine à 75 mg (65 mg de conjuguée), des phosphatases alcalines à 12 upnp, cholestérol 3,8 g/l, lipides totaux 8,5 g/l.

Il n'y a pas d'atteinte hépatocellulaire : les tests de floculation sont peu perturbés, les SGOT sont à 53 u. F, les SGPT à 50 u. F.

Par contre, la VS est accélérée (42/76), les alpha 2-globulines et les béta-globulines sont augmentées.

La radio de l'abdomen sans préparation à la recherche d'une lithiase biliaire ou de calcifications pancréatiques est négatif.

Une scintigraphie hépatique du 5.3.71 montre une hypertrophie globale du foie sans zone lacunaire. La laparoscopie du 8.3.71 conclut à un foie de cholostase qui existe en plage, et une vésicule blanchâtre de cholécystite dont on ne peut mesurer le volume.

La malade est mise à 2 sachets de cholestyramine depuis le début de son hospitalisation. Le prurit disparaît sans modification de l'ictère.

On discute :

1. La possibilité d'une hépatite virale secondairement cholestatique (mais on ne retrouve pas de notion d'épidémie, ni de transfusion, ni de notion d'injection).

2. Un ictère par rétention secondaire à une obstruction mécanique extra-hépatique.

Le 15.3, on pratique 2 tubages duodénaux mais l'ictère persiste, franc. Le prurit a disparu, il n'y a pas de fièvre. La bilirubine est à 50 mg/l, puis à 45 mg/l, le 18.3.

Une laparotomie exploratrice est décidée dans le service du Pr. Léger, le 29.3.1971 : le foie est augmenté de volume, verdâtre la vésicule contient plusieurs calculs; les voies biliaires principales sont libres à la cholangiographie per-opératoire. On pratique une cholécystectomie et une biopsie hépatique. L'examen histologique de la vésicule et du foie conclut à une cholécystite aigue chronique lithiasique; la biopsie hépatique montre une sclérose portale diffuse avec signe d'angiocholite d'un caractère très évolutif. Par ailleurs, les recherches immunologiques (AG australien, AC anti-muscle lisse, anti-estomac , anti-mitochondrie, anti-leucocyte, anti-plaquette) sont négatives.

En période post-opératoire, l'ictère ne diminue pas : phosphatases à 12 upnp; bilirubine à 87 mg/l (68 mg conjuguée), SGPT à 130 u.F, SGOT à 210 u.F, et la VS est accélérée : 104/106.

On retient donc le diagnostic de cholestase par lésions d'angiocholite chronique avec fibrose très mutilante, bien qu'on ne retrouve dans les antécédents que la notion d'un subictère en 1946. Le diagnostic le plus satisfaisant serait celui de cirrhose de Hanot et Rossle.

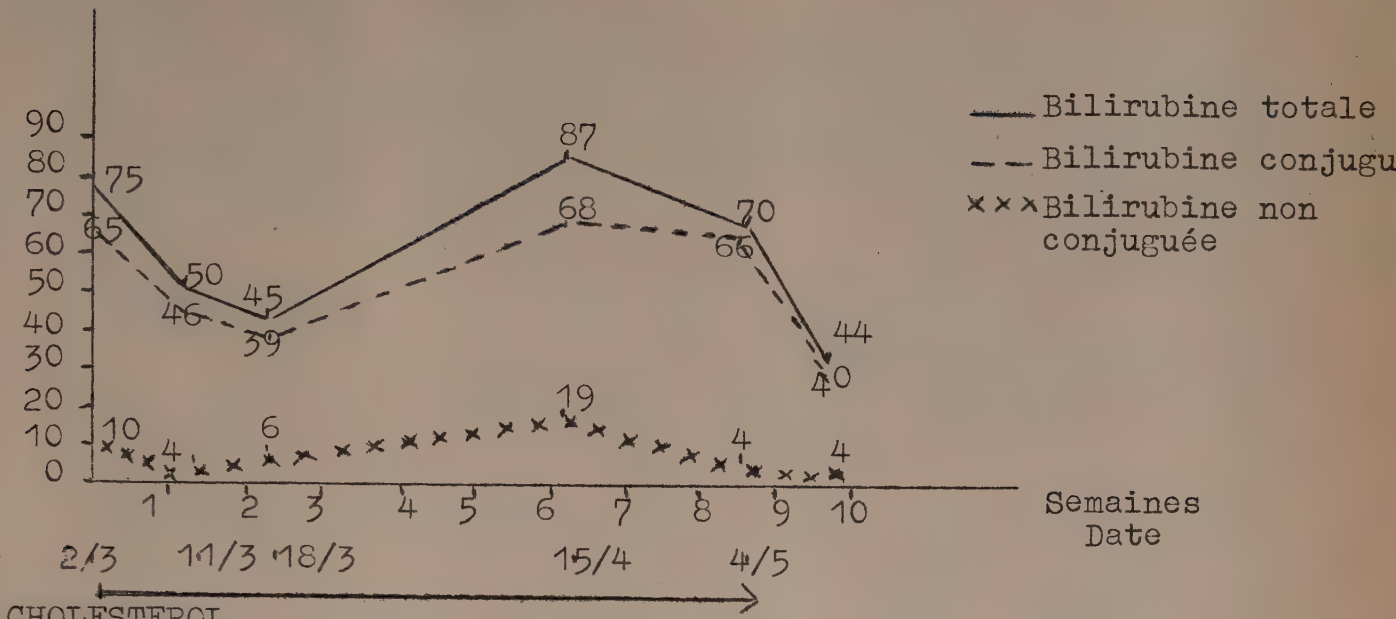
Début mai, on entreprend la corticothérapie (30 mg de cortancyl/ jour). La cholestyramine est arrêtée depuis l'intervention.

Un bilan du 15/6 montre une cholostase persistante (phosphatases alcalines à 9,2 upnp, bilirubine 45 mg.).

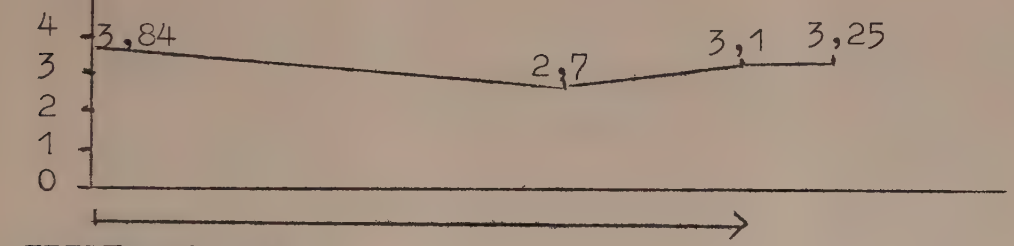
La malade sort fin Juin 71, on poursuit la corticothérapie.

BILIRUBINE

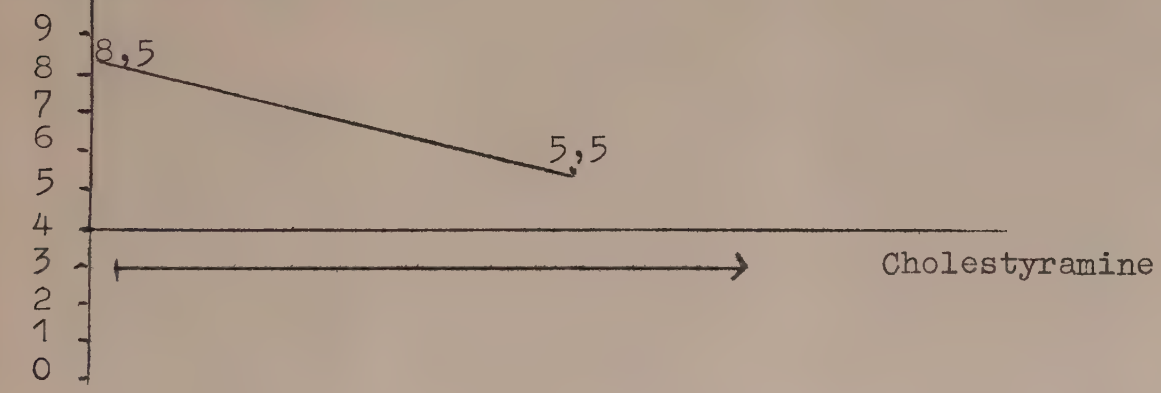
CAS V



CHOLESTEROL



LIPIDES TOTAUX



CAS 6 : LE GAL... H.

Madame LE GAL..., 24 ans, infirmière, est hospitalisée le 11 Mars 71, adressée par son médecin traitant pour un ictère cutanéo-muqueux intense.

ANTECEDENTS : . est sous stéridyl depuis 3 ans.
. a eu une crise de colique hépatique en 1970 à la suite d'un bon repas, sans fièvre, ni ictère.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

La maladie a débuté par un syndrome grippal le 25 Janvier 71, précédé d'asthénie, de céphalées avec nausées, dégoût alimentaire, courbatures, mais pas d'arthralgies. Son médecin traitant la met en arrêt de travail.

Le 28 janvier 71, installation d'un ictère cutanéo-muqueux intense avec langue saburrale, urines foncées de volume normal, selles décolorées.

Le 31 janvier 71, le médecin conclut à une hépatite virale : on ne retrouve pas de notions de piqûre dans les antécédents, mais il y a 3 cas d'hépatite virale à l'hôpital où travaille la malade.

Le 15 février 71, la malade se plaint de douleurs lombaires et de dysurie, on lui fait 6 injections de pénicilline - colimycine, les douleurs disparaissent.

Mais l'ictère ne diminue pas et il existe maintenant un prurit intense, générateur d'insomnie.

Le 9 mars 71, un bilan est pratiqué alors que la malade est toujours au repos chez elle : cholestérol 2,62 g., SGOT 100 u., SGPT 215, les tests inflammatoires sont douteux.

La malade est hospitalisée le 11 mars 71. L'ictère cutanéo-muqueux est encore très important, le prurit intense s'accompagne de lésions de grattage et empêche la malade de dormir, les selles sont un peu décolorées.

A l'examen, le foie déborde un peu, on ne retrouve pas de splénomégalie, l'asthénie a un peu régressé.

Le premier bilan montre le 12 mars 71 : Bilirubine à 83 mg/l (73 mg conjuguée et 10 mg non conjuguée), cholestérol à 3,32 g/l, phosphatases alcalines à 4,5 upnp, lipides totaux à 9 g/l, SGOT à 180, SGPT 215, la VS est à 29 à la première heure.

Les tests de floculation sont normaux, à l'électrophorèse les protides sont à 84 g/l avec des γ G. à 18,5 %; le TP est à 94 %, le fer sérique et la saturation en sidérophiline sont normaux. En outre, la BSP montre une cholostase importante (KI 4,33 %, K2 0,1 %). Devant le contexte épidémique et la phase pré-ictérique, on conclut à une hépatite virale cholestatique bénigne. La malade est mise sous 3 sachets de cholestyramine par jour.

Le 22 mars 71, on refait un bilan : bilirubine 51 mg/l (conjuguée 45 mg, non conjuguée 6 mg), phosphatases alcalines 5 upnp, SGOT 149 u.F, SGPT 650 u.F, lipides totaux 4,75 g/l, fer sérique et saturation de la sidérophiline normaux, cholestérol 2,1 g/l, tests de floculation normaux, TP 87 %.

Une ponction hépatique du 27 mars 71 conclut à une hépatite en phase de réparation dans laquelle, les lésions épithéliales ont presque disparu. Les infiltrats inflammatoires encore abondants prennent un caractère histiocytaire particulièrement net : ce fait est lié sans doute à l'importance de la cholostase.

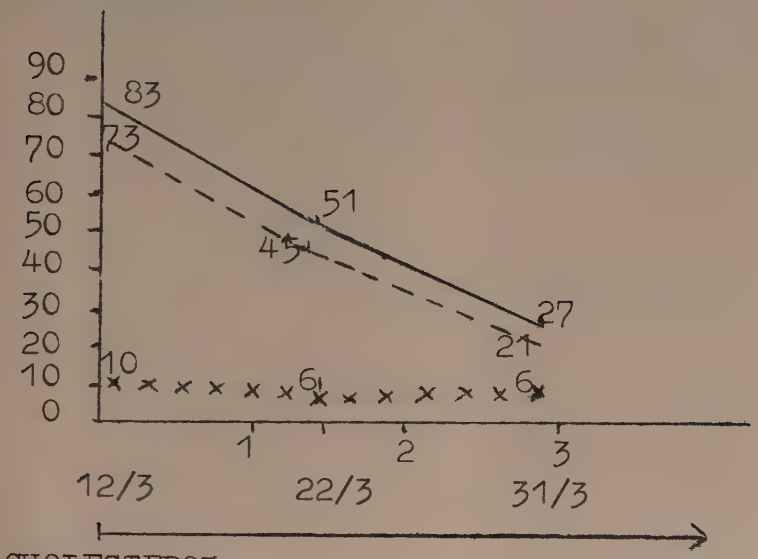
Pour aider au déjaunissement de la malade, on fait un premier tubage duodénal, le 26 mars 71, puis un second le 1er Avril 71.

Le bilan du 31 mars 71 est amélioré : baisse de la bilirubine à 27 mg/l (conjuguée 21 mg, non conjuguée 6 mg), SGOT 160, SGPT 630 u.F, phosphatases alcalines 7,6 upnp, lipides 5,5 g/l, TP 66,5 %, électrophorèse : 78,5 g/l de protides avec γ G à 18 %.

On envisage la sortie de la malade, le 2 Avril 71. Elle est en bon état général, l'ictère a presque disparu, le prurit a tout à fait disparu, et on arrête la cholestyramine, mais les transaminases restent un peu élevées, SGOT 160 u.F, SGPT 630 u.F. La malade est suivie à la consultation, et on assiste à une diminution lente des transaminases (le 30 Avril : SGOT 200 u.F, SGPT 110 u.F, phosphatases alcalines 17 u.B, et le 14 mai 71 : SGOT 90 u.F, SGPT 45 u.F, phosphatases alcalines à 6 u.B). Le 14 mai 71, la BSP s'est normalisée.

CAS VI

BILIRUBINE



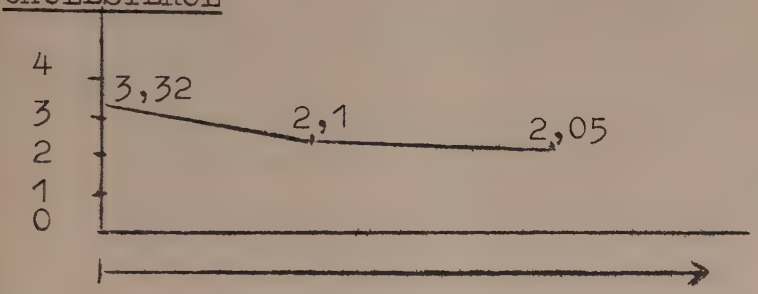
—— Bilirubine totale

--- Bilirubine conjuguée

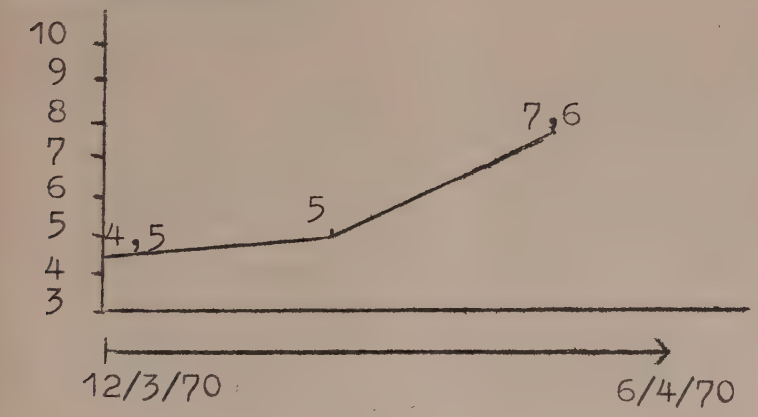
××× Bilirubine non conjuguée

Semaines
Date

CHOLESTEROL



LIPIDES TOTAUX



Cholestyramine 3 sachets

CAS 7 : CAR... G.

Mme CAR.. née en 1922, sans profession, est vue pour la première fois à la consultation de Mr. Cachin à l'âge de 44 ans(le 20.7.66) pour hépatonégalie découverte par son médecin traitant.

ANTECEDENTS :

Episodes ictériques probablement viraux en 1932 à l'âge de 10 ans.
Appendicectomie suivie de pyélonéphrite en 1940.
4 grossesses normales.
Son frère a fait une hépatite virale en 1955.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Début 1965, apparition progressive d'une asthénie importante, persistante, isolée.

Décembre 1965, apparition d'un prurit suivi d'anorexie, d'amaigrissement, de vomissements, d'un oedème de la jambe gauche. La persistance et l'aggravation de cette symptomatologie amène la malade à consulter son médecin en juin 66, qui découvre une hépatonégalie.

Du 25 au 30.7.1966 : première hospitalisation dans le service de Mr. Cachin. L'examen montre un état général bien conservé, malgré une asthénie nette. Il existe un subictère (bilirubine à 25 mg). L'hépatomégalie est importante, atteint l'ombilic, est lisse, dure, isolée.

Les examens biologiques montrent : une VS accélérée (31/70), une rétention de la BSP (KI 11,71 %; K2 0,23 %), une hypergammaglobulinémie à 24 g., une petite élévation du cholestérol à 2,8 g. et des lipides totaux 8,2 g.
La laparoscopie du 27.7.70 montre une cirrhose hypertrophique congestive, à surface cloutée, en rapport avec le développement

des nodules de moyen volume. Il existe des signes d'hypertension portale au niveau du ligament rond. La rate est normale et la vésicule non dilatée; l'examen histologique du prélèvement biopsique au niveau du lobe droit confirme l'existence d'une cirrhose, avec nodules de régénération, et épaisses bandes de sclérose très inflammatoires, ce dernier caractère évoquant une origine hépatique.

La malade sort pour regagner son domicile, sans médicament, avec un régime sans sel.

De juillet 1966 à Février 1968, l'état général est satisfaisant malgré la persistance de l'asthénie et du prurit qui disparait pendant les règles et les jours qui suivent pour réapparaître au cours de la deuxième moitié du cycle. Quelques épisodes fébriles, avec frissons et poussée thermique à 38° seraient survenus pendant cette période. Le traitement consiste uniquement en extraits hépatiques.

Du 23.3 au 30.4.68 : deuxième hospitalisation dans le service. Depuis un mois, anorexie, nausée, vomissements, amaigrissement (68 à 60 kg), et également, persistance du prurit et de l'asthénie.
L'examen note une mélanodermie nette avec ictère (23 mg Bilirubine). L'hépatomégalie est volumineuse atteignant l'ombilic à bord inférieur tranchant et irrégulier, ferme, sensible par endroit avec sur le lobe gauche, des nodules assez volumineux. Il n'y a pas de splénomégalie, pas de syndrome d'hypertension portale.
L'examen histologique d'un fragment biopsique (25.4.68) montre une sclérose disposée en placards parfois volumineux renfermant d'assez nombreux éléments lymphoïdes dont on ne peut affirmer le caractère cirrhogène ou non, en raison de la dissociation des fragments et dont l'étiologie n'est pas évidente.

La scintigraphie du 22.4.68 montre une importante hépatomégalie à fixation hétérogène ; il existe peut-être une petite zone hypofixiante au niveau de l'isthme. Hyperfixation splénique, pulmonaire, et médullaire évoquant un processus cirrhotique.

La radio de l'oesophage du 24.4.68 ne montre pas de varices oesophagiennes. La cholécystographie du 20.4.68 montre une vésicule de tonalité homogène; mais on ne voit pas l'hépatocholédoque.

La VS est accélérée (114/132), la BSP montre une rétention (KI 3,46 %, K2 1,08 %), il y a des perturbations des tests inflammatoires (thymol 77 u, hanger +++, kunkel-zinc 45 u), une élévation des gammaglobulines à 21 g.
Le Waaler-Rose et le latex sont négatifs. L'immunofluorescence révèle la présence d'anticorps anti-foie.

La malade est sortie, sous traitement, d'avril 68 à juin 70; elle a suivi de mai 68 à décembre 69, un traitement corticoïde (cortancyl = inférieur à 3 c. par jour).

L'asthénie persiste et se majore en octobre-novembre 69. Le prurit augmente considérablement pour devenir permanent (siègeant surtout au niveau de l'abdomen et des membres supérieurs). Début 1970, gingivorragies et épistaxis, ainsi que vagues douleurs abdominales.

Du 8 au 25.6.70 : troisième hospitalisation : asthénie importante, subictère (20 mg de bilirubine), nombreuses lésions de grattage; l'hépatomégalie est retrouvée, inchangée.

Les examens biologiques montrent : VS 94/120, une BSP de rétention (KI 3,46 % et K2 1,08 %), les tests inflammatoires sont perturbés (thymol 69 u., kunkel-zinc 100 u., hanger +++) et une augmentation des gammaglobulines à 25 g/l. On note l'apparition de signes d'atteinte cellulaire avec diminution des éléments du complexe prothrombique, et une cholostase (phosphatases alcalines 12,4 u.). Le transit oesophagien (22.6.70) montre la présence de

varices oesophagiennes discrètes au niveau du tiers inférieur.

La laparoscopie du 15.6.70 montre une hépatomégalie globale de couleur pâle dont la surface est renaniée par des nodules de moyen volume, il existe une hypertension portale avec veines très dilatées au niveau du ligament rond. L'examen histologique du prélèvement biopsique au niveau du lobe droit montre une sclérose très dense, une cholostase discrète sans stéatose.

L'étude immunologique montre l'existence d'anticorps antinoyaux, antimitochondrie positifs au 1/1000e. La recherche de cellules LE est toujours négative ; l'immunoélectrophorèse montre une augmentation nette des IGM.

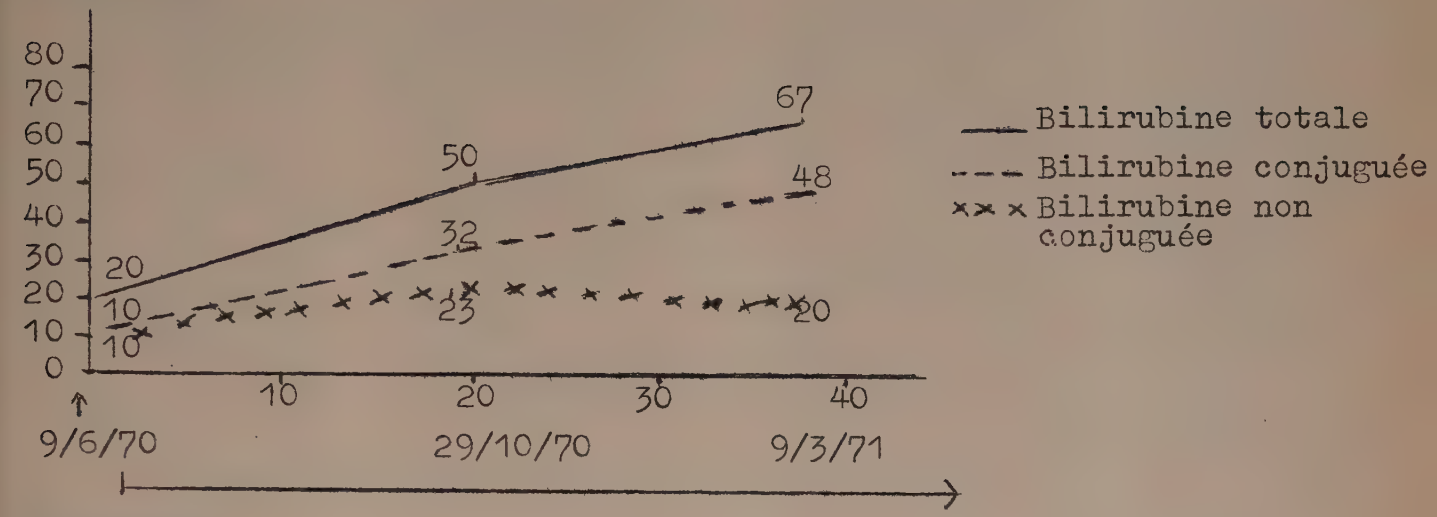
La recherche d'antigène australien est négative. Durant l'hospitalisation, avec 3 sachets de cholestyramine, on obtient une diminution du prurit.

En conclusion, on évoque le diagnostic de cirrhose biliaire primitive, sur les données histologiques de l'évolution et de la biologie.

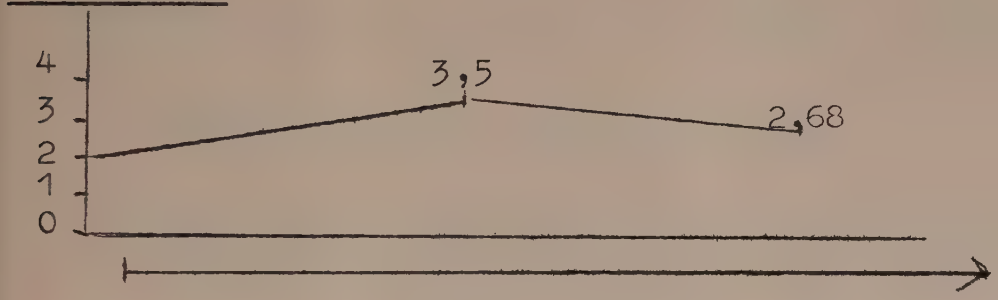
Afin de confirmer le diagnostic, on pratique lors d'une quatrième hospitalisation, du 19.10.70 au 6.11.70, une biopsie chirurgicale hépatique : cette biopsie confirme l'existence, à côté d'une cirrhose à point de départ portal, d'une disparition de tous les canaux biliaires de petit calibre, sans que l'on retrouve cependant des lésions inflammatoires sur les fragments observés. Biologiquement, les perturbations sont inchangées par rapport à Juin 70, la cholostase est nette (phosphatases alcalines 12 u., cholestérol 2,05 g, lipides 5,70 g/l); les signes inflammatoires (thymol 64 u., kunkel-zinc 102 u., hanger ++) gammaglobulines à 30 % avec des protéines qui sont à 86 g/l. persistent; il existe des signes d'atteinte cellulaire (temps de Quick 65 %) sans signes de cytolyse (SGOT 56, SGPT 12). On décide d'associer 100 mg d'immuran (avec surveillance de la formule sanguine de la malade) à la cholestyramine qui a entrainé une disparition complète du prurit.

CAS VII

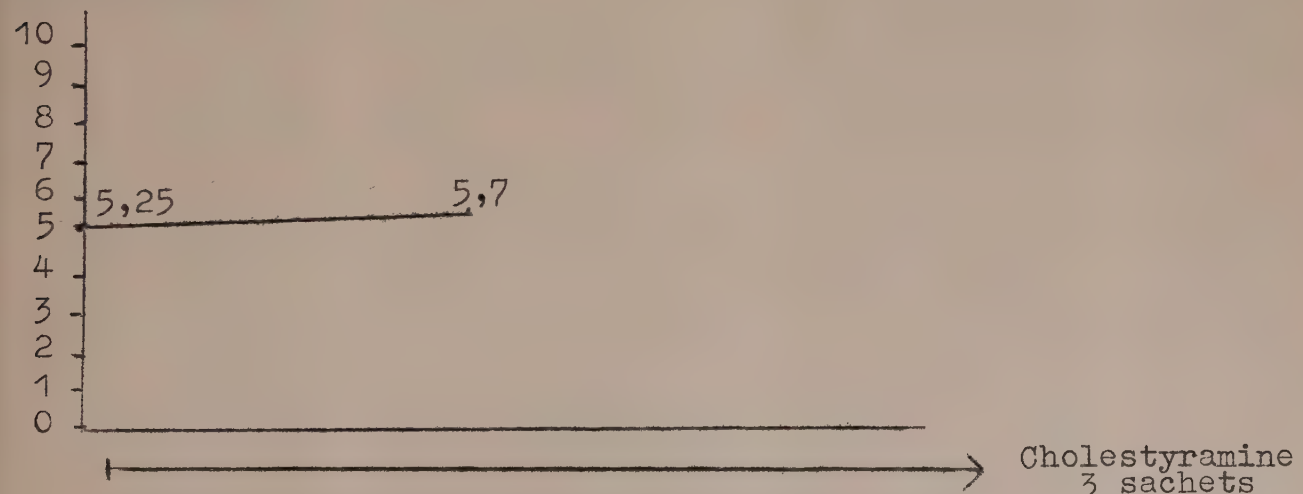
BILIRUBINE



CHOLESTEROL



LIPIDES TOTAUX



CAS 8 : LEL... L.

C'est un homme âgé de 67 ans, retraité (ancien ajusteur), adressé par le Dr. Dai dans le service de Mr. le Professeur Cachin le 19 Avril 71 pour ictère de type cholostatique.

ANTECEDENTS : . Appendicectomie en 1914.

. Episodes bronchitiques hivernaux fréquents se traduisant par de la toux et une expectoration, ayant déjà nécessité un traitement par antibiotiques.

. Coxarthrose bilatérale se traduisant par une gêne fonctionnelle et des douleurs, traitée médicalement (infiltration, aspirine, indocid) depuis plusieurs années.

. Une hernie inguinale gauche, connue depuis près de 40 ans, volumineuse, n'entrainant aucune gêne fonctionnelle.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

L'ictère est apparu dans les derniers jours de Février 1971, sans douleur ni fièvre, mais avec urines foncées, selles décolorées et un prurit. Depuis son apparition, il n'a jamais complètement disparu mais a subi plusieurs rémissions, et poussées : il a duré d'abord 8 jours, pour s'atténuer pendant 3 jours, puis réapparaître le 15 mars pour s'atténuer encore progressivement et foncer à nouveau début Avril. Depuis son apparition, le malade a maigri de 5 Kg.

Lors de l'admission dans le service, l'ictère est franc, l'état général bien conservé; il existe une hépatomégalie modérée, globale, mais pas de grosse vésicule, il n'y a pas de douleur, ni fièvre. Les épreuves fonctionnelles hépatiques (20 Avril) montrent des perturbations importantes portant sur les tests de cholostase (Bilirubine 60 mg, phosphatases alcalines 10,75 upnp, cholestérol 2,85 g., lipides totaux 6,20g), et sur l'élinination de la BSP (KI 17,3 % et K2 0,3 %), sans signes d'inflammation, ni de cyto-

lyse, sans signes d'atteinte cellulaire.

Dès le début de la maladie, on prescrit 3 puis 6 sachets de cholestyramine par jour.

La laparoscopie du 26 Avril confirme l'existence d'une hépatomégalie modérée avec cholostase discrète, la vésicule n'a pas été vue.

La scintigraphie hépatique du 3 mai 71 montre un foie de volume normal avec une fixation homogène. La duodénoscopie du 6 mai 71 montre un 2ème duodénum et une papille normaux.

La scintigraphie pancréatique du 5 mai 71 montre une fixation très faible et hétérogène au niveau de la totalité du pancréas.

Le transit gastro-duodénal du 8 avril 71, pratiqué avant l'hospitalisation ne montrerait aucune modification du cadre duodénal ou de l'estomac.
Une tentative de cholécystographie puis de cholangiographie I.V. se solde par un échec (le 14 mai).

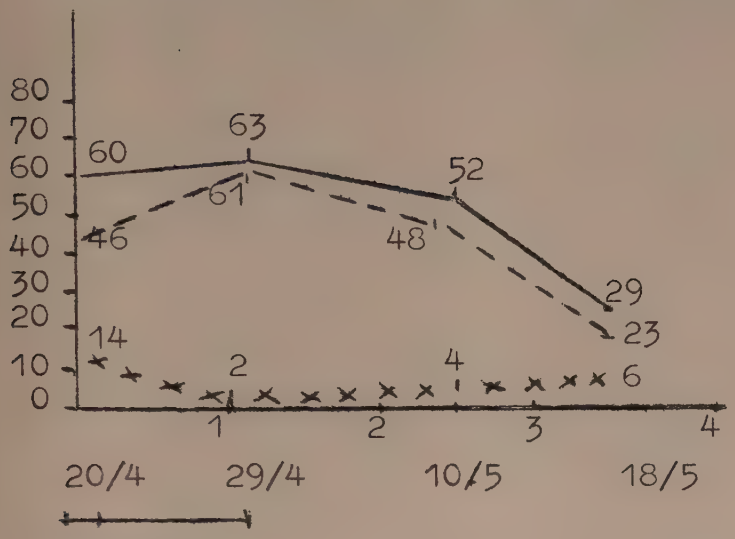
Les hypothèses diagnostiques évoquées sont alors, non pas tant une hépatite virale en raison de l'absence de signes de cytolyse ou un ampullome de Vater en raison des constatations endoscopiques qu'une lithiase de la voie biliaire principale, malgré l'absence d'antécédents douloureux fébriles.

En raison de la survenue d'une nouvelle rémission en début d'hospitalisation (arrêt de la cholestyramine le 29 avril) on décide néanmoins de temporiser; en effet, le 18 mai on a 29 mg de bilirubine et 7,5 unpn de phosphatases alcalines. Mais la survenue, le 23 mai 71, d'une poussée ictérique avec douleurs de l'hypocondre droit, et petit décalage thermique à 38°, emporte la conviction et amène le transfert dans le service de Mr. le Pr. Léger pour intervention avec le diagnostic pré-opératoire de lithiase cholédocienne probable.

Le malade refuse de se faire opérer et sort du service de chirurgie contre avis médical.

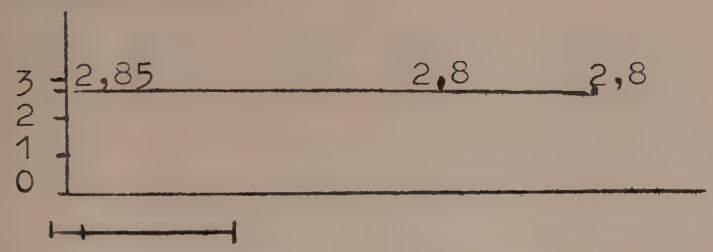
CAS VIII

BILIRUBINE

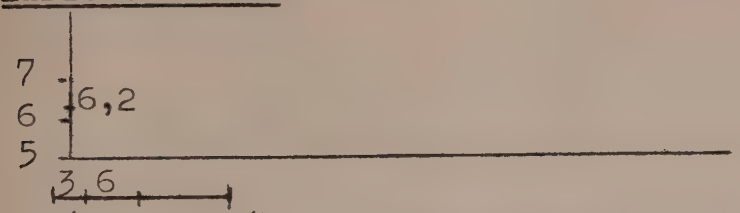


— Bilirubine totale
--- Bilirubine conjuguée
××× Bilirubine non conjuguée

CHOLESTEROL



LIPIDES TOTAUX



Cholestyramine 3 sachets puis 6 sachets.

CAS 9 : DRI... F.

Il s'agit d'un homme de 31 ans, algérien, en France depuis 1959, OS 2, adressé par son médecin traitant dans le service en Février 71 pour ictère prolongé.

ANTECEDENTS : Cholécystectomie en Juin 70 pour lithiase vésiculaire qui se traduisait par des douleurs de l'hypocondre droit depuis 1968.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Environ 3 mois après l'intervention, survient un subictère conjonctival avec douleur de l'hypocondre droit, et altération de l'état général.
Le prurit se déclare en Janvier 1971.

Le malade est hospitalisé en Février 71; l'ictère est net, l'état général est assez bien conservé; on ne retrouve pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie. Les épreuves fonctionnelles hépatiques révèlent des signes de cholostase avec phosphatases alcalines à 12 upnp, la bilirubine à 10 mg, les lipides à 6,25 mg, le cholestérol à 2,25 g/l.

Il n'existe pas de signes de cytolyse, ni de signes inflammatoires. L'épreuve à la BSP montre une rétention nette. Les tentatives d'opacification des voies biliaires extrahépatiques se soldent par un échec.

Le malade est mis sous cholestyramine (2 sachets par jour).

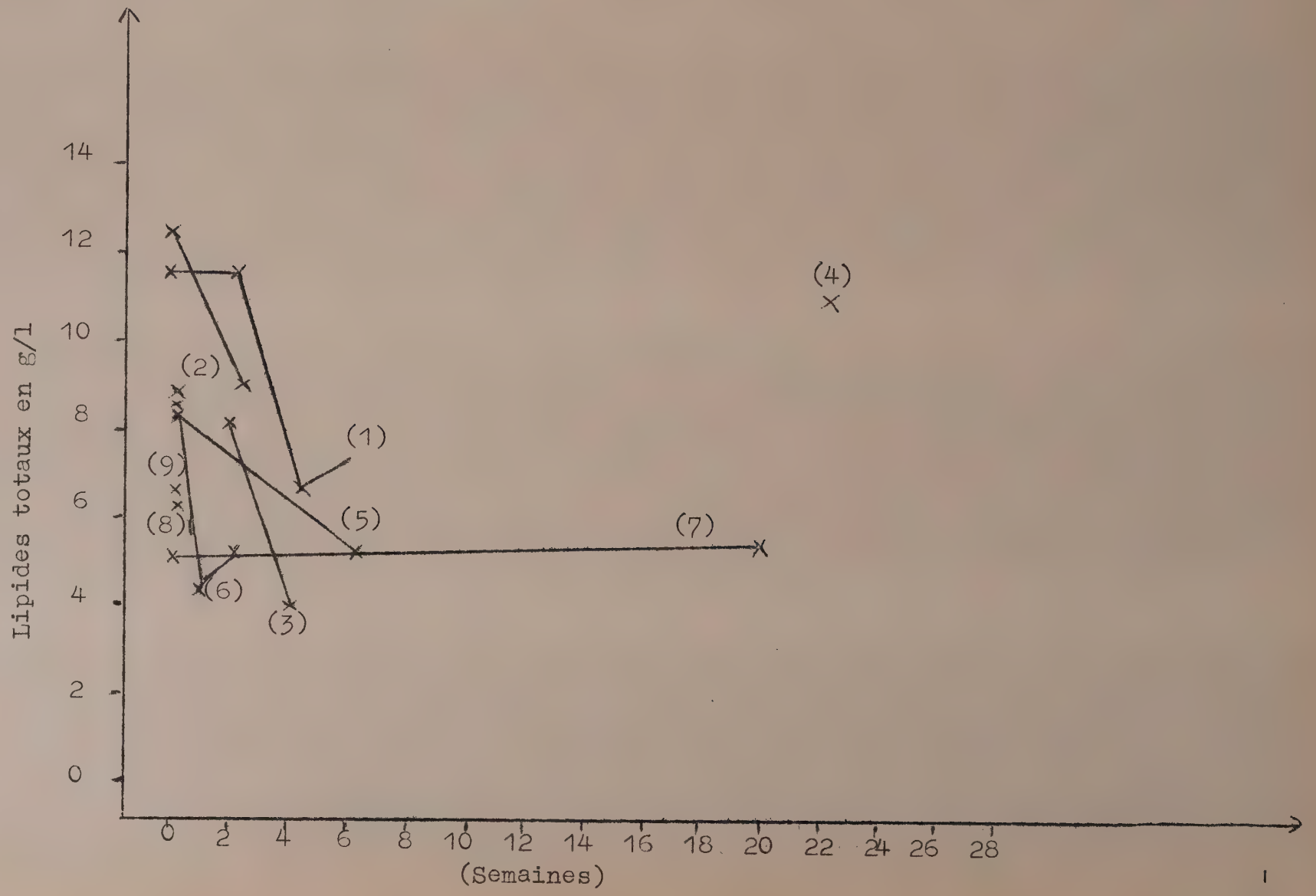
L'intervention est décidée en raison de la persistance et même de l'aggravation de l'ictère : on pratique dans le service de Mr. le Pr. Léger, le 22.3.71, une sphinctérotomie avec ablation de 3 calculs du bas cholédoque.

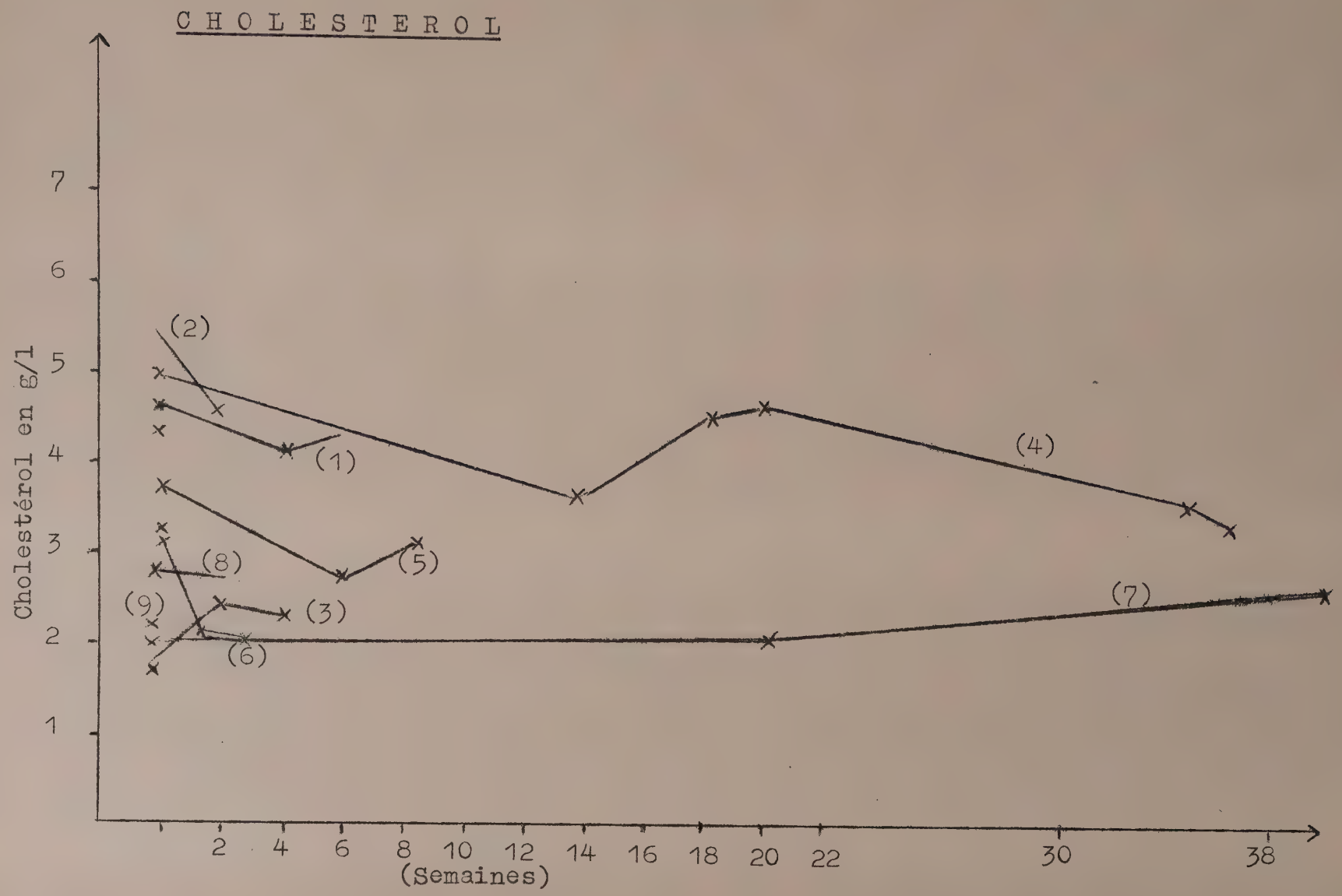
Les suites opératoires sont simples, mais il persiste une petite image lacunaire dans le bas cholédoque, ce qui amène à garder

le malade sous surveillance; la disparition ultérieure de cette image permet d'éliminer une éventuelle lithiase résiduelle.

Le malade sort directement du service de chirurgie.

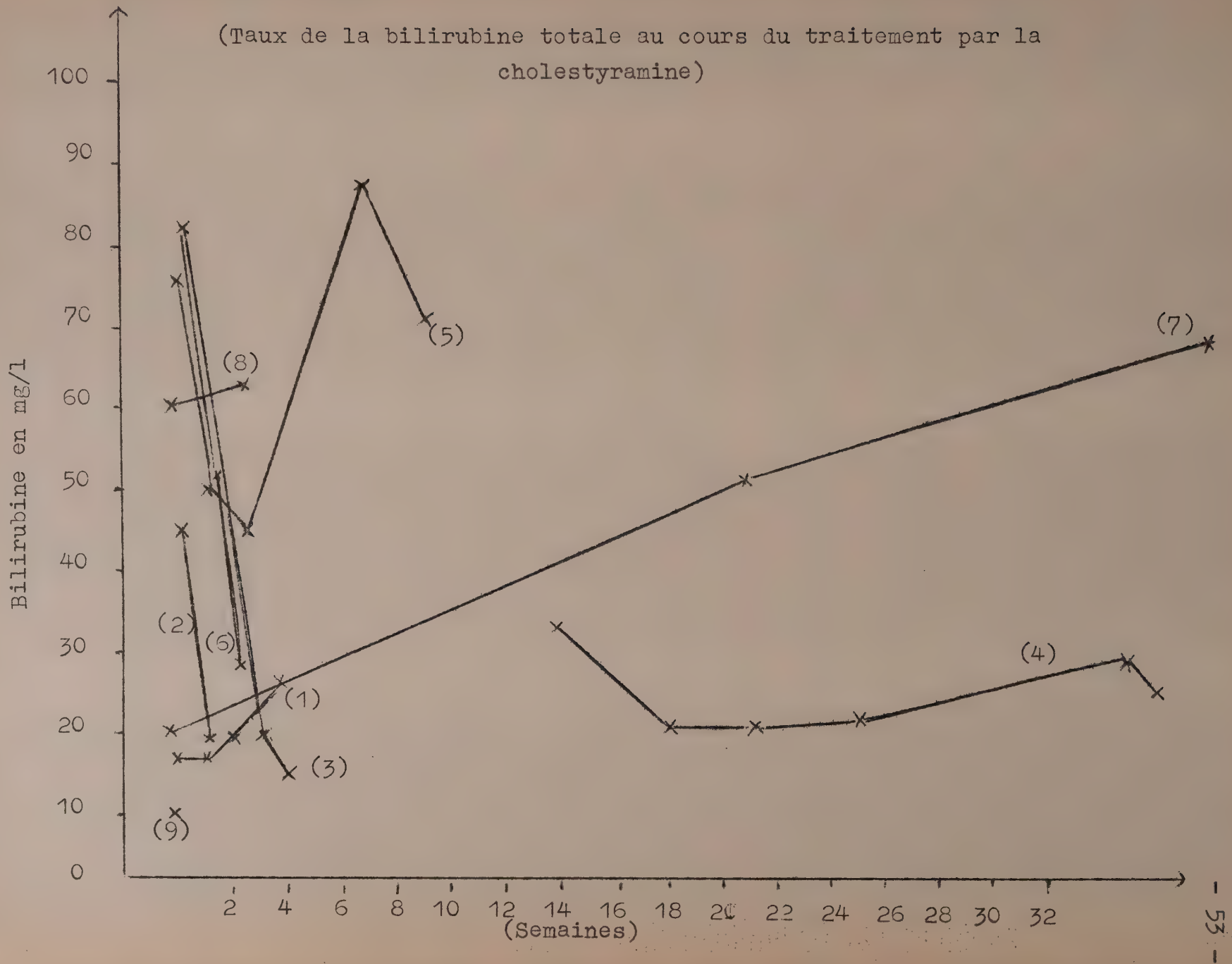
L I P I D E S T O T A U X




CHOLESTEROL
Cholestérol en g/l
7
6
5
4
3
2
1
(1)
(2)
(3)
(4)
(5)
(6)
(7)
(8)
(9)
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 30 38
(Semaines)

B I L I R U B I N E

(Taux de la bilirubine totale au cours du traitement par la cholestyramine)



B - RESULTATS

I. ACTION SUR LE PRURIT CUTANE

- Les 9 malades ont été soulagés de leur prurit.

- Dans un seul des cas le prurit ne disparaît pas complètement mais reste léger (cas VII, une cirrhose biliaire primitive traitée tardivement).

- Lors de l'interruption du traitement on voit, pour le cas IV, réapparaître le prurit, qui cède de nouveau lors de la reprise du traitement.

- Dans deux cas (cas II et IV) le prurit ne cède qu'après 12 à 20 jours de traitement.

II. ACTION SUR LA CHOLEMIE

- On observe une diminution de la cholémie pour 5 malades (cas I, II, III, V, VI).

- Dans deux cas on observe une augmentation (cas VII, VIII).

- Dans un cas le taux reste stationnaire (IV).

La diminution est nette pour les cas II, III et VI : 3 cas d'hépatite bénigne prolongée cholostatique.

Pour le cas V, après avoir assisté à une chute de la cholémie on observe une augmentation sous traitement : il s'agit d'une cirrhose biliaire qui continue à évoluer.

Dans le cas VII l'augmentation de la cholémie sous traitement est progressive : il s'agit également d'une cirrhose biliaire primitive qui a reçu de la cholestyramine tardivement (4 ans après le début de la maladie) dont l'évolution se poursuit.

Dans le cas IV le taux reste stationnaire; il s'agit d'une cirrhose biliaire dont le traitement a débuté environ un an et demi après les premières manifestations cliniques de la maladie.

III. ACTION SUR LA CHOLESTEROLEMIE

Dans les neuf cas, la cholestérolémie n'est pas très élevée (5 mg au maximum). Au cours du traitement, on n'observe pas de modification importante des taux.

IV. ACTION SUR LES LIPIDES TOTAUX

Dans les neuf cas, la lipidémie n'est pas très élevée (12,15 g/l au maximum). On n'observe pas une tendance générale à la baisse de la lipidémie.

Dans le cas IV où est apparu un xanthélasma, on n'a pas observé de modification de ce xanthélasma sous traitement.

V. ACTION LORS DU TRAITEMENT PROLONGE

Dans les deux cas où le médicament a été utilisé de façon prolongée (cas VII pendant neuf mois et cas IV pendant plus d'un an) on n'a pas observé d'effet secondaire.

En résumé on notera que l'action de la cholestyramine sur le prurit est constante. Les résultats obtenus lors des dosages de la cholémie, la cholestérolémie et la lipidémie sont inconstants et peu importants.

On n'a pas observé d'effet secondaire à long terme.

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-

La cholestyramine est une résine échangeuse d'anions basiques qui se combine aux acides biliaires; elle permet ainsi leur diminution du taux sanguin et favorise leur élimination, le complexe n'étant pas réabsorbé dans le tube digestif.

Le prurit qui survient au cours des obstructions biliaires incomplètes extra ou intrahépatiques répond par une disparition complète ou presque complète à la prise continue de cholestyramine.

Cette disparition ou diminution est une conséquence, le plus probablement indirecte, de l'élimination des acides biliaires liés à la résine qui ne sont pas réabsorbés dans le cycle entérohépatique : ceci se traduit par une chute de la cholalémie que l'on ne peut relier directement à la disparition du prurit.

La cholestyramine est indiquée dans les diverses cholestases intrahépatiques prolongées : hépatites cholestatiques virales ou médicamenteuses, cirrhoses biliaires primitives, cholestases intrahépatiques récidivantes, ictère récidivant de la grossesse.

Il faut souligner que le prurit permanent et intense qui accompagne les cirrhoses biliaires primitives est une des indications les plus importantes du traitement par la cholestyramine : sa disparition transforme la vie de ces malades. (Dans certains cas, lorsque le traitement a été entrepris au début de la maladie, on a pensé que la cholestyramine pouvait en freiner l'évolution, mais ceci n'a pas été confirmé).

Parmi les modifications biologiques observées sous traitement on note en particulier :

- une diminution du taux de cholestérol sanguin et certains auteurs envisagent de l'utiliser dans ce but.

- une diminution de la lipémie sans stéatorrhée aux doses habituelles, car, si le métabolisme des acides gras (et en particulier des triglycérides à chaine longue) est perturbé du fait de l'élimination des acides biliaires par la résine, par contre il persiste une certaine absorption des acides gras alimentaires (triglycérides à chaine moyenne) les effets secondaires sont rares et peu importants.

Tous ces éléments permettent de considérer la cholestyramine comme un traitement de choix du prurit des obstructions biliaires incomplètes.

VU, le Président de Thèse,

M. le Professeur CACHIN

VU, le Doyen,

M. le Professeur DELBARRE

VU, le Recteur,

M. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1 - BERGSTROM S. -
Metabolism of the bile acids.
Fed. Proc. 21 (N° 4, supp. II Pt 2), 28-32 (July-August 1962).

2 - BRESSLER R., NOWLIN J., BOGDONOFF -
Treatment of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia by anion exchange resin.
South. M.J. 59, 1097-1103, Sept. 1966.

3 - BRISCOE A.M. et RAGAN C. -
Enhrancement of Ca absorption in man by a bile acid sequestrant.
Amer. J. of Nutrition 13, N° 5, 277, 1963.

4 - CAREY J.B. -
The pruritus of jaundice.
G.P. 37, 118-122, April 1968.

5 - CAREY J.B. Jr. -
Lowering of serum bile acid concentration and relief of pruritus in jaundiced patients fed by a bile acid sequestring resin.
J. Lab. & Clin. Med. 56, 797-798, Nov. 1960.

6 - CAREY J.B. Jr. and WILLIAMS G. -
Relief of the pruritus of jaundice with a bile acid sequestering resin.
J.A.M.A. 176, 432-435, May 1961.

7 - CAREY J.B. Jr. -
The altered distribution of the bile acid pool in obstructive jaundice and its correction, including the relief of pruritus with a bile acid sequestring resin.
J. Clin. Invest. 40, 1028 June 1961.

8 - CAREY J.B. Jr. -
Further studies on the effect of a bile acid sequestering resin on the pruritus of jaundice.
Gastroenterology 40, 669-670, May 1961.

9 - COHEN M.I., WILSON P.R. & BOLEY S.J. -
N. Eng. J. Red. 280, N° 23, 1285, 1969.

10 - COURPAS A.S. & DUDLEY A.H. Jr. -
Idiopathic pruritus and/or jaundice of pregnancy.
Obst. & Gynec. 26, 640-644, Nov. 1965.

11 - DANHOF -
Effect of cholestyramine on fecal excretion of ingested radio-iodinated lipids.
Am. J. Clin. Nutrition 18, 343, 1966.

12 - DATTA D.V., SHERLOCK S. -
Traitment of pruritus of obstructive jaundice with cholestyramine.
Brit. Med. J. I, 216-219, 1963.

13 - DATTA D.V., SHERLOCK S. -
Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis.
Gastroenterology 50, 323-332, March. 1966.

14 - DOMONKOS A.N. -
Primary biliary cirrhosis.
Arch. dermatol. 102, 228-229, Aug. 1970.

15 - FALOON W.W. & SAUNDERS D.G. -
Intestinal malabsorption ; progress in diagnosis and traitement.
N.Y.J. Med. 68, 2552-56, Oct. 1968.

16 - FERGUSON A.G. -
Xanthomatous biliary cirrhosis treated by a corn oil diet.
Scottish M.J. 8, 63, 1963.

17 - GIBSON N.B. & PAPA C.M. -
Congenital acholangic biliary xanthomatosis.
Arch. Int. Med. 97, 600-602, May 1968.

18 - GOLDBERG D.M. & HENRY E.B. -
Familial form of benign idiopathic recurrent cholestasis.
Arch. Int. Med. 120, 556-564, Nov. 1967.

19 - GOULD A.H. & NEARY E.R. -
Newer developments in oral antipruritics.
M. Clin. North America 48, 411-419, March 1964.

20 - HAEMMERLI U.P. & WYSS H.I. -
Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy : report of six cases and review of the literature.
Medecine 46, 299-321, July 1967.

21 - HASHIM S.A. & VAN ITALLIE T.B. -
Use of bile acid sequestrant in treatment of pruritus associated with biliary cirrhosis.
J. Invest. Dermat. 35, 253-254, Nov. 1960.

22 - HASHIM S.A. & VAN ITALLIE T.B. -
Effect of bile acid sequestrant on serum lipids bile acids and pruritus in biliary cirrhosis.
Fed. Proc. 20, 248, March 1961.

23 - HASHIM S.A. & VAN ITALLIE T.B. -
Cholestyramine resin therapy for hypercholesterolemia.
J.A.M.A. 192, 289-293, 1965.

24 - HOFMANN A.F. & POLEY J.R. -
Cholestyramine treatment of diarrhea associated with ileal resection.
New Engl. J. Med. 281, N° 1, 397-402, 1969.

25 - ITO J., SUGAI T. & SAITO T. -
Atresia of the intrahepatic bile ducts with xanthomatosis.
Arch. Dermatol. 96, 53-58, July 1967.

26 - JUBERG R.C., HOLLAND-MORITZ R.M., HENLEY K.S. & GONZALEZ C.F.
Familial intrahepatic cholestasis with mental and growth retardation.
Pediatrics 38, 819-836, Nov. 1966.

27 - KECZKES K., GOLDBERG D.M. & FERGUSSON A.G. -
Xanthomatous biliary cirrhosis treated with cholestyramine.
Arch. Inter. Med. 3, 321-327, Sept. 1964.

28 - LESTER R., HAMMAKERL L. & SCHMIDT R. -
A new therapeutic approach to unconjugated hyperbilirubinemia.
Lancet 1257, 15 Déc., 1962.

29 - LOSTFELDT F., KTIVIT W., AUST J. & CAREY J. -
Cholestyramine therapy in intrahepatic biliary atresia.
New. Eng. J. Med., July 1963.

30 - Mc CLOY R.M. & HOFMAN A.F. -
Tropical diarrhea inVietnam : a controlled study of cholestyramine therapy.
New. Eng. J. of Med. 284, N° 3, 139, Janv. 1971.

31 - PETIT J.P. -
Le traitement du prurit et de l'hypercholestérolémie dans la cirrhose biliaire primitive par la cholestyramine.
La Presse Médicale 70, N° 13, 660, 17 Mars 1962.

32 - PLESSIER J. & CAROLI J. -
Traitement du prurit des cirrhoses biliaires primitives par l'absorption orale d'une résine échangeuse d'anion: Le Mk. 135.
L'Oeuvre Médicale, 3, 63-74, 1965.

33 - PORTER M.G. & WELSH J.D. -
Familial chronic intrahepatic cholestasis treated with cholestyramine exchange resin.
South M.J. 58, 1580, Dec. 1965.

34 - SAUTER L.S. -
Hypercholesterolemic xanthomatosis secondary to biliary cirrhosis.
Arch. Dermat. 83, 867-868, may 1961.

35 - SCHAFFNER F., KLION F.M. & LATUFF A.J. -
The long terme use of cholestyramine in treatment of primary cirrhosis.
Gastroenterology 48, 293-298, March 1965.

36 - SHARP H.L., CAREY J.B. Jr., WHITE J.G. & KRIVIT W. -
Cholestyramine resin therapy in patients with a paucity of intrahepatic bile ducts.
J. Pediat. 71, 733-736, Nov. 1967.

37 - SIMS J.L. -
Management of hepatitis.
Wis. Med. J. 68, 344-346, Nov. 1969.

38 - SPIEGEL E., SCHUBERT W., PERRIN E. & SCHIFF L. -
Benign recurrent intrahepatic cholestasis with response to cholestyramine.
Am. J. Med. 39, 682-688, Oct. 1965.

39 - ULBRICHT J. -
Conduite à tenir lors du prurit dans l'hépatite cholestatique et la cirrhose biliaire primitive.
Munch. Mes. Wschr. 5, 231-238, 1965.

40 - VAN ITALLIE T.B., HASHIM S.A., CRAMPTON R.S. & TENNENT D.M. -
The treatment of pruritus and hypercholesterolemia of primary biliary cirrhosis with cholestyramine.
New. Eng. J. Med. 265, 469-474, Sept. 1961.

41 - VISINTINE R.E., MICHAELS G.B., FUKAYAMA, CONKLIN J. & KINSELL L.W. -
Xanthomatous biliary cirrhosis treated by cholestyramine.
Lancet 2, 341-343, Aug. 1961.

42 - WELLS R.F., KNEPSHIELD J.H. & DAVIS C. -
Right upper quadrant calcification in a patient receiving long term cholestyramine therapy for primary biliary cirrhosis.
Am. J. Digest. Dis. 13, 86-94, Janv. 1968.

43 - WHITCOMB F.F., TREY C. & BRAASCH J.M. -
Preoperative preparation of the jaundiced patient. Review of current practice.
Surg. Clin. N. Amer. 50, 663-682, June 1970.

44 - WIDMAIER F. & HILTNER H. -
Senkung der blutfette durch cholestyraminharz bei chronischen yerschlussikterus.
Z. Gastroenterol. 75, 390-395, 1969.

45 - ZURIER R.B., HASHIM S.A. & VAN ITALLIE T.B. -
Effect of medium chain triglyceride on cholestyramine - induced steatorrhea, in Man. Gastroent. 49, 490-495, 1965.

46 - Cholestyramine and hypercholesterolemia.
Brit. M.J. I, 629, March. 9, 1968.

47 - Drugs and the liver.
Brit. M.J. 4, 234, Oct. 24, 1970.